

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En EFSA : Ecologie Fonctionnelle et Sciences Agronomiques

École doctorale GAIA

Unités de recherche ASTRE du CIRAD – Epi et SP de l'IPC

Titre de la thèse

**Modélisation et optimisation du contrôle de l'Encéphalite
Japonaise au Cambodge**

Présentée par Alpha Oumar II DIALLO

Le 27 novembre 2018

Sous la direction de Véronique CHEVALIER et Didier FONTENILLE

Encadrement : Raphaël DUBOZ, Julien CAPPELLE et Benoit DURAND

Devant le jury composé de

David MOUILLOT, PR, UMR MARBEC-UM

Pauline EZANNO, DR, BioEpAR-INRA-Oniris

Karine CHALVET-MONTRAY, PR, UMR EPIA 0346 INRA/VetAgro Sup

Nicolas ROSE, DR, Unité Epidémiologie et Bien-être du Porc

Véronique CHEVALIER, CR, UMR CIRAD-INRA ASTRE; Epi-SP IPC

Didier FONTENILLE, DR, Institut Pasteur du Cambodge, IPC

Président du jury

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directrice de thèse

Co-directeur de thèse



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**

Un esprit se sculpte et se façonne. C'est vous qui en avez les outils. Pour cela, restez ouvert et curieux.

Attendez-vous au meilleur, et vous ne verrez que le meilleur. C'est de là que vient la chance du débutant. Un débutant n'a aucune idée de ce qu'il est impossible de faire. Alors il tente, et réussit. Bannissez « impossible » de votre langage. Supprimez aussi « toujours », « tout le monde » et « tout le temps ». Soyez attentif et bienveillant, émerveillez-vous de petits détails. Ralentissez s'il le faut. Et les opportunités deviendront visibles. Il ne restera plus qu'à les saisir. C'est un véritable entraînement au quotidien. Car nous penchons, par habitude, sur une vision complexe de nos vies. Or, cette vision n'est qu'une interprétation de la réalité. Vivez dans le présent. Soyez à 200% dedans. Profitez de chaque instant. Ne faites pas une chose en vous projetant dans une autre. Le levier de réussite est à l'instant t. C'est lui qui déclenche le t+1.

Louis Pasteur, « La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés »

Remerciements

Je suis très reconnaissant pour le soutien financier que j'ai reçu du CIRAD et de l'Institut Pasteur Paris sans lesquels ce projet de recherche n'aurait pas été possible.

Avant tout, je souhaite adresser mes sincères remerciements aux personnes qui m'ont entouré durant ces trois années et ont ainsi contribué à la réalisation de cette thèse. Merci pour votre affabilité, vous avez été disponibles et patients, vous avez su me conseiller et me guider pour le bon déroulement de cette thèse. Je remercie mes directeurs de thèse Véronique Chevalier et Didier Fontenille d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, merci pour vos conseils, votre écoute et votre confiance. Je remercie mes encadrants Raphaël Duboz, Julien Cappelle et Benoit Durand pour vos conseils et écoutes. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre accompagnement tout au long de cette thèse. Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'écouter, discuter et me conseiller pour la réussite de cette thèse.

Je remercie Karine Chalvet-Monfray et Pauline Ezanno de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de cette thèse. Merci pour le temps que vous allez consacrer à ce travail et vos retours à venir. Je remercie également David Mouillot et Nicolas Rose d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de cette thèse ainsi que pour vos prochaines appréciations.

Je tiens à remercier François Roger, Thierry Lefrançois et Guillaume Dauffresnes pour votre soutien. Je tiens également à remercier Yves Froehlich, un grand merci pour les poses café sans oublier tes conseils et aides. Je remercie également Christophe Paupy, Patrice Piola et Gina Zanella d'avoir accepté de faire partie des membres de mon comité de suivi de thèse. Je remercie également Sébastien Boyer pour tes conseils ainsi que Michelle Morters pour tes conseils et aides.

J'ai séjourné au sein de plusieurs unités de recherche durant ces trois années de thèse, ainsi je tiens à remercier les personnes que j'ai côtoyées au sein de l'UMR ASTRE du CIRAD ainsi que celles de l'unité d'épidémiologie et de santé publique de l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC) et celles de l'équipe d'épidémiologie de santé animale de l'Anses à Maison Alfort sans oublier celles de l'UMR INRA-VetAgro Sup Epia à Marcy l'Etoile. Merci pour votre accueil et la gentillesse que vous avez manifesté à mon égard.

Je remercie l'ensemble des secrétaires pour vos aides administratives et votre gentillesse. Un grand merci à Marie-Anne, Jean-Charles et Daouda, sachez que j'ai passé de bons moments à vos côtés. Vous avez toujours été là, toujours souriants, respectueux et serviables. Je remercie également Sovannra, Channavy et Sithiratha (Mr Ratha) pour vos aides et pour votre gentillesse.

Je tiens à remercier Simeth, Saravorn, Dara, Samorn et tous les éleveurs de porcs que j'ai pu rencontrer au Cambodge pour vos aides et votre disponibilité. Je remercie également Virginie Dorenlor et Florian pour votre accueil et disponibilité pour la visite guidée de l'élevage de porcs à Saint Brieuc.

A toutes les personnes dont j'ai fait la connaissance durant cette thèse à l'Institut Pasteur du Cambodge, je ne citerai pas de noms pour ne pas oublier quelques-uns parmi vous, aux membres du groupe « IPC sports and hobbies » et « l'IPC à Paris ». Mille mercis pour votre gentillesse, j'éprouve envers vous une profonde gratitude. Soyez rassurés que je ne vous oublierai pas et sachez que j'ai passé de merveilleux moments à vos côtés que ça soit à Phnom Penh ou à Paris.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour votre soutien sans cesse tout au long de cette thèse.

Résumé

L'encéphalite Japonaise (EJ) est une maladie zoonotique virale et c'est la principale cause d'encéphalite humaine en Asie et le Pacifique. Elle est due à un *Flavivirus*, transmis de l'animal à l'Homme par des moustiques, elle peut se transmettre entre porcs par contact direct. Malgré une baisse significative des cas d'EJ dans de nombreux pays suite à la mise en place de programmes de vaccination, l'EJ continue à sévir d'une manière importante en Asie. Notre objectif dans cette thèse est de (i) construire un modèle mathématique de la dynamique de transmission du virus de l'EJ (VEJ), (ii) paramétrer ce modèle pour déterminer l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel (iii) et déterminer des stratégies de contrôle. Nous avons développé un modèle de propagation du VEJ. Ensuite, nous avons adapté ce modèle pour avoir deux modèles intégrant la transmission vectorielle seulement ou une combinaison de la transmission vectorielle et directe. Nos résultats montrent que la transmission directe entre porcs pourrait contribuer à la dynamique de transmission du VEJ dans le contexte Cambodgien, toutefois elle ne pourrait pas permettre toute seule une épidémie. Enfin, nous avons considéré la lutte anti-vectorielle, la vaccination des truies et la gestion d'élevages en bandes pour déterminer des stratégies de contrôle pour éradiquer le VEJ au sein des troupeaux de porcs, baisser les avortements des truies, évaluer les risques pour les humains vivant à proximité des fermes et des abattoirs ainsi que le coût-efficacité de la vaccination. Nos résultats confirment que la lutte anti-vectorielle est le meilleur moyen pour contrôler l'EJ. La vaccination des truies gestantes fait diminuer les avortements comme attendu. Paradoxalement, si le contrôle vectoriel est moyen l'efficacité de la vaccination pourrait être compromise. La gestion d'élevages en bandes a un faible impact sur l'incidence et les avortements, par conséquent sur le contrôle de l'EJ. Combiner la vaccination des truies et la lutte anti-vectorielle pourrait être une alternative et/ou une mesure supplémentaire à la vaccination humaine pour réduire à la fois l'incidence de l'EJ chez l'Homme et l'impact économique de l'infection due au VEJ dans les élevages des porcs.

Abstract

Japanese encephalitis (JE) is a viral zoonotic disease and it is the leading cause of human encephalitis in Asia and the Pacific. Japanese encephalitis virus (JEV) is a *Flavivirus* of the family of *Flaviviridae* transmitted from animal to human by mosquitoes, direct transmission between pigs can occur via direct contact. Despite a significant decline in JE cases in many countries as a result of vaccination programs, JE continues to have a significant impact in Asia. Our objective in this thesis is to (i) built a mathematical model of the transmission dynamics of JEV, (ii) parameterize this model to determine the importance of direct transmission between pigs under field conditions (iii) and determine control strategies. We developed a propagation model of JEV. Next, we adapted this model to have two models incorporating vector-borne transmission alone or a combination of vector-borne and direct transmission. Our findings suggest that direct transmission does contribute to transmission dynamics of JEV in Cambodia; although, alone direct transmission cannot sustain an outbreak. Finally, we considered vector control, sow vaccination, and herd management to determine control strategies to eradicate JEV in pig herds, reduce sow abortions, assess the risk for human beings living in the vicinity of pig herds and near pig slaughterhouse, and the cost-effectiveness of vaccination. Our results confirm that vector control is the best way to control JE. Vaccination of sows reduces abortions as expected. Paradoxically, if the vector control is medium the effectiveness of the vaccination could be compromised. Herd management has a low impact on incidence and abortions, therefore on JE control. Combining sow vaccination and vector control could be an alternative and/or an additional measure to human vaccination to reduce both JE incidence in humans and the economic impact of JE infection on pig breeding.

Table des matières

Remerciements	III
Résumé	IV
Abstract	IV
Table des matières	V
Table des figures	VII
Liste des tableaux	VII
Liste des abréviations	VII
Introduction générale	1
I. Epidémiologie et biologie de l'encéphalite Japonaise	6
1. Historique de l'encéphalite Japonaise	6
2. Répartition géographique de l'encéphalite Japonaise	6
3. L'encéphalite Japonaise chez l'Homme	7
4. L'épidémiologie de l'encéphalite Japonaise	8
5. Hôtes du virus de l'encéphalite Japonaise	9
6. Vecteurs du virus de l'encéphalite Japonaise	10
7. Prévention et contrôle	11
8. L'encéphalite Japonaise au Cambodge	12
Partie I	15
Développement et étude mathématique d'un modèle générique décrivant la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise au Cambodge	15
I. Modélisation de la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise au Cambodge: développement d'un modèle générique	17
Introduction	17
I.1. Variables d'états du modèle	19
I.1.1. Variables d'états des porcs	19
I.1.2. Variables d'états des oiseaux	20
I.1.3. Variables d'états des humains	20
I.1.4. Variables d'états des vecteurs	20
I.2. Paramètres du modèle	22
I.3. Forces d'infections	23
I.4. Modèle générique	24
II. Analyse mathématique du modèle épidémiologique	26
II.1. Existence et positivité des solutions	26
II.2. Equilibres	29
II.2.1. Equilibres sans maladie	29
II.3. Nombre de reproduction de base R_0	30
II.4. Stabilité des équilibres	35

II.4.1.	Stabilité locale de l'équilibre sans maladie	37
II.4.2.	Stabilité globale de l'équilibre sans maladie.....	38
II.4.3.	Stabilité de l'équilibre endémique.....	42
II.5.	Nombre de reproduction type T	45
II.6.	Lutte - contrôle	46
II.7.	Conclusion	47
Partie II		48
Estimation de paramètres de transmission et évaluation de l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel au Cambodge.....		48
Chapitre 1		49
Dans quelle mesure la transmission directe entre porcs contribue-t-elle à la circulation du virus de l'encéphalite Japonaise? Une approche par modélisation au Cambodge.....		49
1.	Résumé de l'article	49
2.	Article 1	51
3.	Conclusion.....	70
Partie III		72
Identification de stratégies de contrôle de la dynamique de transmission de l'encéphalite Japonaise chez les porcs, évaluation des facteurs de risques chez l'Homme et du rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination par rapport à l'absence de la vaccination des truies gestantes		72
Chapitre 2.....		73
Modélisation et évaluation de la combinaison de la vaccination, de la lutte anti-vectorielle et de la gestion des troupeaux de porcs en bandes pour lutter contre la transmission du virus de l'encéphalite Japonaise en Asie du sud-est.....		73
1.	Résumé de l'article	73
2.	Article 2	75
3.	Conclusion.....	115
Conclusion générale & perspectives		117
1.	Objectif et résultats majeurs de la thèse	117
1.1.	Construction du modèle générique	117
1.2.	Transmission directe entre porcs en milieu naturel.....	119
1.3.	Combinaisons de contrôle à travers les porcs	120
2.	Apport de notre modèle sur l'épidémiologie de l'EJ.....	121
3.	Limites et améliorations possibles de ce travail.....	122
3.1.	Choix du type de modélisation	122
3.2.	Prise en compte d'autres hôtes.....	124
3.3.	Modèle paramétré avec une variation saisonnière de la population de moustiques	125
3.4.	Perspectives de recherche.....	127
4.	Conclusion.....	129
Bibliographie.....		130

Table des figures

Figure 1 : Distribution géographique du virus de l'EJ dans le monde.....	7
Figure 2 : Cycle de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise	9
Figure 3 : Diagramme de flux du modèle générique en compartiments décrivant la dynamique de transmission du virus de l'EJ.....	21
Figure 4 : Graphe associé à la matrice A_2	40
Figure 5 : Graphe associé à la matrice $F'(0)$	44

Liste des tableaux

Table 1 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les porcs	22
Table 2 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les oiseaux.....	22
Table 3 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les humains.....	22
Table 4 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les vecteurs.....	23

Liste des abréviations

ANOVA : Analysis Of Variance

AOMs : Anticorps d'Origine Maternelle (« maternally-derived antibodies, MDAs »)

AS : Analyse de Sensibilité

C_q : *Culex quinquefasciatus*

C_r : *Culex ruraux*

DFE : Disease-Free Equilibrium

EE : Endemic Equilibrium

EJ : Encéphalite Japonaise

ELISA : essai d'immuno-absorption enzymatique (« Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »)

IgG : Immunoglobulines de type G

MAFF : Ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche (« Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries »)

MCMC : méthode de Monte-Carlo par Chaînes de Markov (« Markov Chain Monte Carlo »)

ModAH : Modelling in Animal Health

NGM : matrice de la prochaine génération (« Next Generation Matrix »)

ODEs : Equations Différentielles Ordinaires (« Ordinary differential equations »)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

R₀ : Nombre de reproduction de base

T : Nombre de reproduction type

VEJ : Virus de l'Encéphalite Japonaise

Introduction générale

Dans un contexte général de changements climatiques, d'augmentation de la population mondiale et d'urbanisation croissante, les zoonoses à transmission vectorielle voient leur distribution et leur impact fortement modifiés. Comprendre cette évolution et ses conséquences afin de réduire les risques associés pour les populations humaine et animale est de première importance. Cela nécessite une approche intégrée et multidisciplinaire. La modélisation mathématique est un outil essentiel et pratique pour comprendre l'interaction entre l'environnement, au sens large, y compris les animaux, les humains, le climat et les maladies infectieuses, et peut être prédire son impact. Elle demeure un important outil qui aide à comprendre l'épidémiologie. Un des objectifs de la modélisation mathématique des maladies infectieuses est d'identifier les mécanismes qui provoquent une épidémie et la propagation d'une maladie, de décrire de manière rationnelle ces événements et d'établir des stratégies de contrôle d'une maladie. Elle permet également de faire de l'estimation de paramètres et de représenter des situations qui pourraient être impossibles à réaliser lors des expériences. Ainsi, un modèle mathématique permettra de simuler quantitativement des situations, de tester diverses hypothèses. Il aidera également à optimiser le choix d'une stratégie de contrôle ou d'éradication. Toutefois, il faut noter qu'un modèle n'est jamais parfait, il décrit de manières simplifiées des phénomènes réels. Il est important de rappeler que la complexité mathématique n'est pas un critère suffisant pour juger si un modèle est pertinent ou non. Mais, à résultat comparable entre un modèle complexe et simple, il est préférable de considérer le modèle le plus simple, car les modèles complexes sont souvent difficiles à exploiter de manière analytique ou d'obtenir toutes les informations que peuvent fournir ces modèles; d'où la nécessité que les modèles soient simples. Cette thèse abordera le cas de l'encéphalite Japonaise au Cambodge, comme une maladie modèle dans le cadre de cette problématique générale.

L'encéphalite Japonaise (EJ) est une maladie zoonotique virale à transmission vectorielle qui sévit actuellement dans plusieurs pays d'Asie. C'est une arbovirose qui a été décrite pour la première fois au Japon, d'où son nom. Malgré ce nom, le virus de l'encéphalite Japonaise (VEJ) n'est pas d'origine du Japon. Néanmoins, il semble tout à fait cohérent de situer en Asie son origine, là où il existe un ensemble de systèmes hôtes-VEJ-vecteurs aujourd'hui bien établi. A travers des études de génotypage et de phylogénétique, il a été suggéré que le VEJ aurait émergé des régions de l'Indonésie ou de la Malaisie [1,2]. A l'origine on l'appelait l'encéphalite B Japonaise, ce terme a été utilisé pour la distinguer des épidémies d'été de l'encéphalite de « Von Economo », également connue sous le nom de l'encéphalite de type A. Plus tard, le terme de type B a été abandonné, et maintenant il est connu sous le nom de l'encéphalite Japonaise [3]. L'agent responsable de la maladie est un *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae* transmis par le moustique de genre *Culex* qui vit dans les rizières dont l'hôte amplificateur du virus est le porc. La transmission du virus est maintenue selon un cycle enzootique entre des moustiques et des hôtes vertébrés, à savoir les porcs domestiques et des oiseaux des marais et des rizières. De nombreuses autres espèces d'animaux domestiques et/ou sauvages telles que les canards, les poulets, les chèvres et les chiens peuvent être infectées de manière sub-clinique; elles pourraient ainsi jouer un rôle dans le cycle de transmission du VEJ [4–6]. Le virus est occasionnellement transmis à l'Homme par les moustiques. L'EJ est la principale cause d'encéphalite humaine dans plusieurs régions d'Asie et du Pacifique [7–9]. Elle sévit principalement dans les régions

tempérées et tropicales de l'Asie orientale et australe, et s'étend de la région du Pacifique occidental, jusqu'à l'extrême Nord de l'Australie, où la maladie est endémique. A ce jour, il n'y a aucun traitement spécifique disponible contre l'EJ, seule la prévention par la vaccination des hommes et des porcs, ainsi que la lutte anti-vectorielle sont utilisées. Malgré une baisse significative des cas d'EJ dans de nombreux pays suite à la mise en place de programmes de vaccination, l'EJ continue toujours de sévir d'une manière importante dans la plus part des pays d'Asie, où elle demeure la première cause d'encéphalite aigüe [10]. Les premiers cas d'EJ ont été documentés en 1871 [3] au Japon et le virus fût isolé pour la première fois lors d'une épidémie qui a eu lieu entre 1934-1935 [3,11] à Tokyo au Japon, par la suite il a été trouvé pour la plus part du temps en Asie. On estime que plus de 3 milliards de personnes vivent dans 24 pays endémiques des régions de l'OMS de l'Asie du sud-est et du Pacifique occidental. Ce qui représente une population de plus de trois milliards de personnes exposées aux risques. L'incidence annuelle de l'EJ est estimée à 68.000 cas cliniques par an, dont 13.600 à 20.400 morts par an, pour une incidence estimée à 1.8 cas pour 100 000 personnes [8]. La plupart des cas par le VEJ sont bénins ou asymptomatiques, mais dans quelques rares cas la maladie peut être grave, parfois elle peut conduire à la mort. Le taux de létalité peut atteindre 30% des cas symptomatiques, 20 à 30% de ceux qui survivent présentent des séquelles neurologiques. L'EJ est une maladie reproductive chez la population porcine; généralement les porcs adultes ne présentent aucun signe d'infection dû à la maladie. Chez les truies non gestantes, l'infection par le virus est généralement asymptomatique. Cependant, les truies gestantes qui contractent la maladie pourraient avorter, ou donner naissances à des fœtus momifiés, ou à des porcelets mort-nés ou faibles causant ainsi des pertes économiques aux éleveurs. D'une manière générale, l'EJ est une maladie des zones rurales agricoles. Ainsi, la proximité entre rizières, élevages de porcs et habitations a été identifiée comme un facteur de risques pour l'Homme [3]. Néanmoins, l'EJ peut circuler en milieu péri-urbain [12–14], milieu densément peuplé. Dans la plupart des pays où l'EJ est endémique, les adultes sont naturellement immunisés après avoir été en contact avec le virus au cours de leur vie, toutefois l'Homme peut contracter la maladie à n'importe quel âge. L'EJ est une des maladies d'importance majeure en Asie du sud-est, elle représente un défi de santé publique pour les différents gouvernements des pays concernés et aux institutions internationales en général et le Cambodge en particulier.

Depuis plusieurs années, le Cambodge connaît une croissance très dynamique. Selon le rapport annuel du Ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche (MAFF); la croissance urbaine, démographique et économique ainsi que le changement dans l'alimentation au Cambodge ont créé des opportunités pour la croissance du secteur de l'élevage dans le pays [15]. La croissance démographique au Cambodge a conduit à une augmentation de la demande de viande de porc [16], de telle sorte que le secteur porcin est croissant et dynamique. L'élevage est ainsi l'une des principales activités dans le pays. La production porcine joue un important rôle dans l'agriculture de subsistance, et contribue à 50% de la valeur totale de la production animale [17]. Le porc joue un grand rôle dans la vie des Cambodgiens. C'est un fournisseur de viande, une source d'économie et c'est une grande valeur culturelle au Cambodge. L'élevage de porcs familial principalement en zone rurale représente une grande partie de la production nationale, environ 80% des élevages sont basés sur les méthodes traditionnelles [15] et ils assurent un complément de revenus aux familles. Par conséquent, la plupart des familles en plus de leur activité de production agricole qui est la riziculture ont un élevage de porcs tout près de leur habitation parfois même sous les habitations; et il y a une présence de porcs dans ces élevages tout au long de l'année. Ainsi, la coexistence entre les élevages de porcs, les rizières et les habitations est un facteur de risque de transmission du VEJ à l'Homme.

L'incidence annuelle de l'EJ est très forte au Cambodge. Une étude de surveillance sentinelle sur l'EJ dans six hôpitaux cambodgiens a estimé le taux d'incidence des cas cliniques déclarés en 2007

dans le pays à 11,1 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans [18]. L'EJ est également fortement endémique chez la population porcine, avec 95% des porcs de plus de 6 mois séropositifs pour le VEJ lors des tests d'IgG ELISA et d'inhibition de l'hémagglutination en 2006 et 2007 sur des provenant dans 8 provinces au Cambodge [19].

Notre objectif dans cette thèse est de (i) construire un modèle de la dynamique de transmission du VEJ au Cambodge, (ii) paramétrer ce modèle pour déterminer l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel et (iii) déterminer des combinaisons de stratégies de lutte (vaccination, isolement des porcs, luttés anti-vectorielle). Ces combinaisons seront discutées et affinées avec les acteurs locaux jouant un rôle dans l'étude et la mise en place des stratégies de lutte.

La thèse s'articule en trois 3 grandes parties :

La première partie est consacrée à la conception d'un modèle de transmission du VEJ au Cambodge. Il s'agit donc de développer un modèle générique de la dynamique de transmission du VEJ, modèle qui pourra être adapté à plusieurs situations épidémiologiques, ainsi il permettra de tester différentes stratégies de contrôles. Dans cette partie nous avons développé un modèle générique qui décrit la dynamique de transmission du VEJ au Cambodge, puis par la suite ce modèle générique a été adapté pour répondre aux différentes questions que nous nous sommes posés dans cette thèse.

La deuxième partie est consacrée à la paramétrisation d'un modèle épidémiologique qui décrit la dynamique de l'infection chez la population porcine et à l'évaluation de l'importance d'une transmission directe entre les porcs en milieu naturel au Cambodge. Pour cela, nous avons adapté deux modèles mathématiques de la transmission du VEJ chez les porcs intégrant la transmission vectorielle seulement ou une combinaison de la transmission vectorielle et directe à partir du modèle générique développé dans la première partie. Nous avons ajusté les deux modèles à deux ensembles de données sérologiques de porcs recueillies au Cambodge pour déterminer le modèle qui explique le mieux ces données. Pour la suite, nous avons utilisé le modèle qui explique le mieux les deux ensembles de données pour estimer des valeurs de paramètres clés d'une part et pour évaluer l'importance d'une transmission directe entre les porcs en milieu naturel au Cambodge d'autre part. Les résultats de cette partie qui porte sur l'ajustement de deux modèles de transmission du VEJ à deux types d'ensembles de données sérologiques de porcs pour estimer des paramètres clés et à l'évaluation de l'importance d'une transmission directe entre les porcs en milieu naturel au Cambodge ont fait l'objet d'une publication scientifique.

La dernière partie est consacrée à la détermination de stratégies de lutte contre l'EJ. Pour cela, nous avons couplé le meilleur modèle épidémiologique dans la deuxième partie à un modèle de dynamique de population de porcs. Ce dernier décrit la dynamique de transmission de l'EJ au niveau d'un élevage semi-industriel de porcs conduit en bandes aussi bien qu'au niveau d'un village. Nous avons exploré différentes combinaisons de mesures de contrôle afin d'identifier des stratégies de contrôles pour éradiquer le VEJ au sein des troupeaux de porcs, baisser les avortements des truies et le risque de transmission à la population humaine vivant à proximité des fermes et des abattoirs. Ensuite, nous avons évalué le rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination des truies gestantes par rapport à l'absence de la vaccination. Les résultats de cette partie ont fait l'objet d'un deuxième article soumis dans un journal pour une publication scientifique.

Nous allons conclure ce travail par quelques discussions et perspectives.

Notre apport scientifique dans cette thèse a déjà fait l'objet d'une publication (chapitre 1) et d'un article soumis pour publication (chapitre 2). La rédaction du manuscrit de thèse s'inscrit comme suit : le développement d'un modèle générique qui décrit la dynamique de transmission du VEJ au Cambodge (première partie), estimation des paramètres de transmission chez les porcs et estimation de l'importance de la transmission directe entre les porcs en milieu naturel au Cambodge (deuxième partie), et le développement d'un modèle qui décrit la dynamique de transmission du VEJ dans des élevages de porcs de types semi-industriels aussi bien qu'au niveau d'un village, ainsi que l'exploration des stratégies de contrôle et évaluation du coût-efficacité de la vaccination des truies (troisième partie).

I. Epidémiologie et biologie de l'encéphalite Japonaise

Cette partie est consacrée à l'épidémiologie et à la biologie de l'encéphalite Japonaise (EJ), partie très utile pour comprendre la situation actuelle de l'EJ donc pour la suite de notre travail.

1. Historique de l'encéphalite Japonaise

En 1924 une épidémie de plus de 6.000 cas d'encéphalite (et près de 3 800 décès) éclata au Japon [3,11,20], c'est lors d'une deuxième épidémie entre 1934-1935 que les médecins réussirent à isoler le virus responsable à partir du cerveau d'un sujet décédé et à montrer la transmission par des moustiques [3,20,21]. La transmission du virus de l'encéphalite Japonaise (VEJ) par les moustiques fût suspectée au début des années 1930 et le virus fût isolé à partir du *Culex tritaeniorhynchus* par Mitamura et ces collègues en 1938 [22]. Le rôle des oiseaux sauvages et des porcs domestiques comme réservoirs dans le cycle de transmission du VEJ fut élucidé en 1959 [23]. Les hommes, les chevaux et les porcs semblent être les seuls hôtes vertébrés chez lesquels l'infection par le VEJ peut entraîner une maladie [9]. Les hommes et les chevaux ont une faible virémie qui n'est pas suffisante pour infecter les moustiques, ils sont considérés comme étant des culs-de-sac épidémiologiques [3,23]. Au Cambodge, le virus fut isolé pour la première fois chez les moustiques en 1965 [24]. Depuis sa découverte, l'EJ fait l'objet de nombreuses recherches, ce qui en fait l'une des maladies vectorielles les plus étudiées durant ces 60 dernières années [14].

2. Répartition géographique de l'encéphalite Japonaise

L'EJ est la principale cause d'encéphalite humaine dans plusieurs régions de l'Asie et du pacifique, elle touche actuellement les régions tempérées et tropicales de l'Asie du sud et de l'est. Initialement elle se limitait dans les zones rurales de l'Asie orientale, le sud-est de l'Asie, de l'Asie méridionale et du sous-continent Indien; de nos jours elle s'étend jusqu'à la Papouasie-Nouvelle Guinée et au nord de l'Australasie [9,14,25–27]. Elle est endémique dans les régions tropicales d'Asie du sud-est. Normalement présente qu'en Asie, en 2016 lors des recherches génétiques sur le virus responsable de l'épidémie de la fièvre jaune qui a frappé l'Angola et la République démocratique du Congo en 2016, des chercheurs des Institut Pasteur de Paris et de Dakar, ont de manière surprenante mis en évidence un cas de co-infection par le VEJ et de la fièvre jaune chez un patient angolais qui pourtant n'avait pas quitté le pays [28]. La présence en Afrique de moustiques vecteurs capables de transmettre le VEJ, ainsi que d'hôtes animaux (porcs, oiseaux sauvages) pourraient permettre au VEJ de circuler en Afrique.

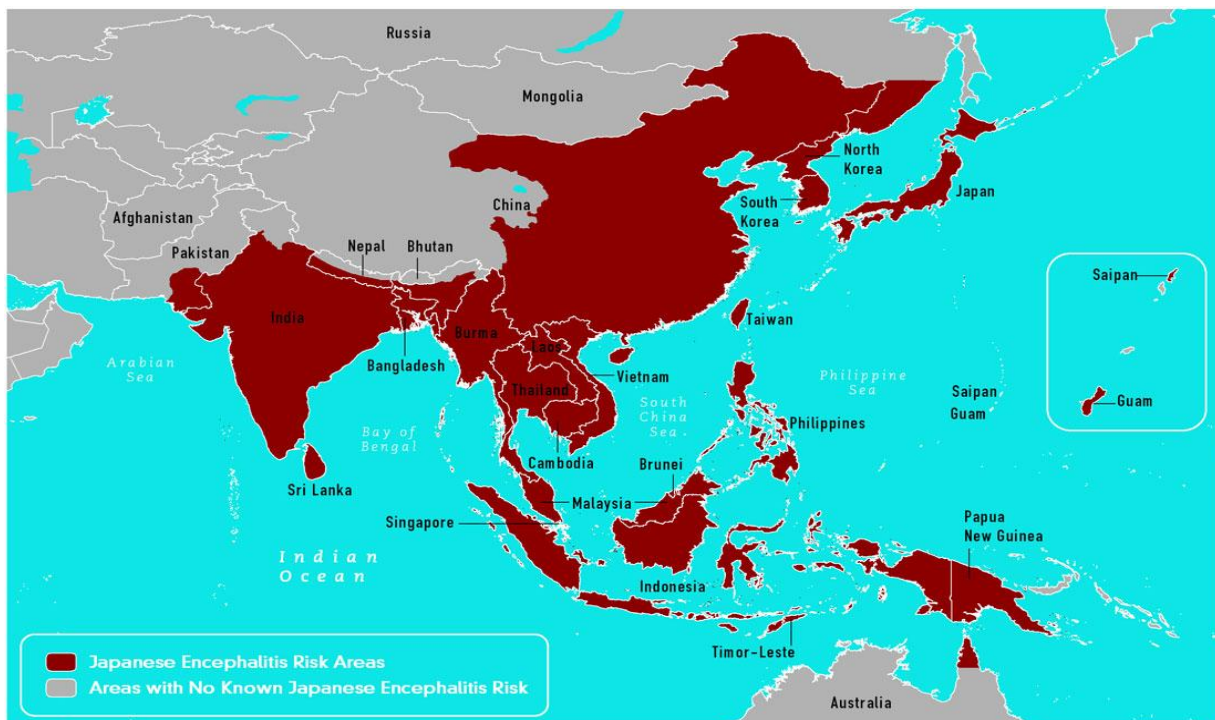


Figure 1 : Distribution géographique du virus de l'EJ dans le monde

3. L'encéphalite Japonaise chez l'Homme

L'EJ est la principale cause d'encéphalite humaine en Asie, selon les dernières données publiées en 2011 on estime que plus de 3 milliards de personnes vivent dans 24 pays endémiques des régions de l'OMS de l'Asie du sud-est et du Pacifique occidental. Ce qui représente une population de plus de trois milliards de personnes exposées aux risques. L'incidence annuelle de l'EJ est estimée à 68.000 cas cliniques par an, dont 13.600 à 20.400 morts par an, pour une incidence estimée à 1.8 cas pour 100.000 personnes [8]. Cependant, cette incidence varie considérablement selon les régions et l'âge des populations touchées, de plus elle pourrait être sous-estimée car les systèmes de surveillance et d'information ne sont pas bien développés dans la région [7]. La majeure partie des infections par le VEJ sont bénignes (fièvre et céphalées) ou asymptomatiques. Toute fois environ 1 infection sur 250 entraîne des complications bien plus sévères, celles-ci se manifestent par une forte fièvre, des céphalées, des signes neurologiques, une raideur de la nuque, des problèmes comportementaux, des convulsions, le coma, une paralysie et parfois la mort [29,30]. On estime que le taux de létalité peut atteindre 30% des cas symptomatiques, 20 à 30% des survivants souffrent de problèmes intellectuels, comportementaux ou neurologiques permanents comme la paralysie, des convulsions récurrentes, des déficits moteurs persistants, des graves troubles cognitifs et du langage [31–33]. Aucun traitement antiviral spécifique contre l'EJ n'est actuellement disponible, il existe seulement un traitement symptomatique, et la vaccination reste la protection la plus efficace contre l'infection du VEJ. L'EJ touche principalement les enfants [34], avec 75% des cas chez des enfants de moins de 14 ans [8,33,35]. Dans les régions où l'EJ est endémique, la plupart des adultes sont naturellement immunisés après avoir été en contact avec l'infection pendant leur enfance, toute fois ils peuvent être affectés à

n'importe quel âge. Bien que le virus de l'EJ ait été isolé à partir de fœtus avorté d'humain [36], l'importance du VEJ sur la reproduction humaine reste inconnue.

4. L'épidémiologie de l'encéphalite Japonaise

L'épidémiologie du VEJ est complexe et reste mal connue. Le virus responsable de la maladie est un *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*, apparenté aux virus de la Dengue, de la Fièvre Jaune, du West Nile et du Zika [37]. C'est un virus sphérique et enveloppé d'environ 50 nanomètres (nm) de diamètre, son génome est formé d'acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive [38] et il existe en tant que sérotype unique, bien qu'il puisse y avoir des variations antigéniques entre les souches [27]. A ce jour, ils existent cinq génotypes de l'EJ représenté de GI à GV et répartis à travers tout le continent asiatique [2,39]. Membre du groupe des arboviroses (viroses transmises par les arthropodes), le virus est transmis de l'animal à l'Homme par les piqures de moustiques du genre *Culex*, les principaux vecteurs. Les oiseaux sauvages à savoir les Aigrettes et les Hérons sont considérés historiquement comme les hôtes naturels du VEJ. Les rizières sont les sites de développement privilégiés des *Culex* ainsi que le principal site d'alimentation des oiseaux aquatiques. Ainsi les rizières constituent un site important pour les oiseaux et les moustiques. De nombreuses autres espèces d'animaux domestiques et/ou sauvages telles que les canards, les poulets, les chèvres et les chiens peuvent être infectées de manière sub-clinique; elles pourraient ainsi jouer un rôle dans le cycle de transmission du VEJ [4–6]. Les porcs sont infectés par les moustiques lors des repas sanguins, ils sont connus pour être les hôtes amplificateurs du virus, à leur tour ils sont capables d'infecter les moustiques. Cela est dû à leur taux d'infection naturel élevé, à leur virémie élevée, ils sont une source du virus pour les moustiques. Il a été montré en laboratoire en 2016 que le VEJ peut se transmettre directement d'un porc à un autre porc en l'absence de vecteurs [40]. Cette découverte est d'une importance majeure car l'EJ est une zoonose, on peut imaginer une possibilité de transmission de porcs à l'Homme. Les porcs se reproduisent tout au long de l'année favorisant ainsi une présence de porcs de manière permanente dans les élevages. Les jeunes porcelets nés avec des anticorps d'origine maternelle (AOMs) restent protégés de l'infection, généralement jusqu'à l'âge de trois mois avant de devenir réceptifs au virus [13]. Une fois infecté et infectieux, les moustiques à leur tour vont transmettre le virus à d'autres vertébrés réceptifs en particulier l'Homme et aux chevaux. Le virus est occasionnellement transmis à l'Homme et les chevaux, ce sont des culs-de-sac épidémiologiques, c'est-à-dire ils peuvent contracter le virus et présenter des symptômes, mais avec une virémie insuffisante ils ne peuvent en aucun cas infecter un moustique ou d'autres hôtes.

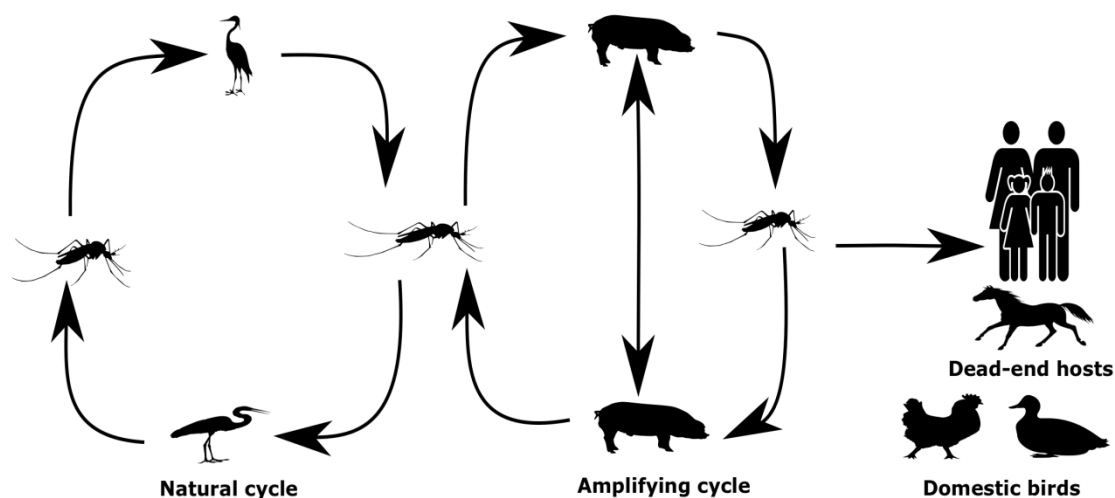


Figure 2 : Cycle de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise

5. Hôtes du virus de l'encéphalite Japonaise

Beaucoup d'espèces peuvent héberger le virus sans pour autant présenter de signes pathologiques, l'intérêt porté à ces hôtes qui développent des infections inapparentes tient à leur rôle éventuel dans l'amplification du virus, et donc comme source d'infection pour les moustiques vecteurs, ou encore à leur possibilité de constituer un refuge pour le virus durant les intervalles inter-épidémiques [20]. La virémie, de même la séroconversion a été observé chez plus de 90 oiseaux sauvages et domestiques à travers différentes familles d'oiseaux [9]. Les oiseaux sont les principaux hôtes naturels du VEJ, particulièrement les oiseaux sauvages vivant dans des marais et des rizières principalement les Ardéidés (les Aigrettes et les Hérons); ils permettent le maintien du virus en milieu naturel. Buescher et ces collègues ont établi dans leurs études le rôle des Ardéidés dans l'écologie du VEJ [41–43]. Les oiseaux domestiques tels que les poulets et les canards sont susceptibles de développer une virémie suffisante, et beaucoup présentent des titres élevés de virus capables d'infecter les moustiques [41,44–46]. Ces oiseaux sont par ailleurs fortement attirés par les *Culex*, les vecteurs de l'EJ [20]. Néanmoins leurs rôles dans le cycle de transmission du VEJ restent inconnus.

Les porcs jouent un important rôle dans l'épidémiologie de l'EJ, ce sont les hôtes amplificateurs du virus. Leur importance dans l'amplification du virus a été démontrée dans les travaux de Buescher, Scherer et leurs collègues [23,44,47]. Ils ont trouvé qu'il y avait un taux élevé de séroprévalence de l'EJ chez les porcs. Une fois infectés les porcs présentent une virémie intense et prolongée capable d'infecter les moustiques de types *Culex tritaeniorhynchus*, les principaux vecteurs de l'EJ. Ces moustiques se nourrissent entre autres sur les porcs [48–51]. Dans la littérature, l'EJ a été toujours considérée comme étant une maladie vectorielle transmise par des moustiques. Cependant, des chercheurs Suisses ont démontré expérimentalement que le VEJ peut se transmettre d'un porc à un autre porc par contact direct [40]. Toutefois, on ne sait pas si cette voie de transmission a lieu en

dehors des laboratoires, dans les fermes en milieu naturel. L'EJ est une maladie reproductive chez les porcs; généralement les porcs adultes ne présentent aucun signe d'infection dû à l'EJ. Chez les truies non gestantes, l'infection par le virus est généralement asymptomatique. Cependant, les truies gestantes infectées peuvent avorter, ou donner naissances à des fœtus momifiés, ou à des porcelets mort-nés ou faibles [52,53]. Les jeunes porcelets infectés peuvent parfois présenter des signes de la maladie, tels que des syndromes de dépérissement et une méningoencéphalite [54,55]. Généralement les porcelets nés vivants ne survivent pas de la maladie [14]. Chez les verrats, l'infection par le virus de l'EJ est associée à une réduction de la libido, à une infertilité, à une orchite et à des spermatozoïdes anormaux [56].

L'Homme entre de manière accidentelle dans le cycle de transmission de l'EJ, il peut être infecté puis développer une encéphalite sévère. Les équidés sont également réceptifs au virus de l'EJ [57,58] et, comme chez l'Homme, ils peuvent développer des syndromes encéphaliques, mais leur virémie est insuffisante pour permettre l'infection des moustiques [59]. Le rôle épidémiologique joué par l'Homme et les chevaux est par conséquent très modeste, ce sont des culs-de-sac épidémiologiques : ils peuvent contracter la maladie mais en aucun cas ils ne peuvent la transmettre à d'autres hôtes.

Les bovins domestiques (vaches, buffles, chèvres) peuvent être infectés par le VEJ mais leur virémie est trop faible pour infecter les vecteurs du VEJ malgré qu'ils reçoivent de très nombreuses piqûres de la part des *Culex* [60,61]. D'autres animaux tels que les chiens et les moutons sont souvent trouvés porteurs d'anticorps, mais ils ne semblent pas non plus jouer de rôle dans l'épidémiologie de l'EJ [51]. La transmission expérimentale du VEJ a également été démontrée chez des chauves-souris, ce qui pourrait laisser croire qu'elles pourraient être de bons candidats pour le maintien du virus et aussi éventuellement pour la propagation géographique du virus [62–64]. De plus, la virémie chez les chauves-souris peut durer jusqu'à 25-30 jours à un niveau suffisamment élevé pour infecter les moustiques.

Enfin, le virus a été isolé chez plusieurs reptiles (tortues, serpents) [65–68] sans que l'on puisse déterminer pour le moment le rôle précis qu'occupent ces reptiles dans le cycle épidémiologique du VEJ.

6. Vecteurs du virus de l'encéphalite Japonaise

L'agent responsable de l'EJ est un *Flavivirus* présent dans de nombreux pays du continent Asiatique. Bien que le VEJ ait été isolé chez plus de 25 espèces de moustiques [69], cela ne laisse pas croire que toutes ces espèces soient pour autant de compétents vecteurs pour transmettre le virus à d'autres hôtes [27]. Cependant, les principaux vecteurs de l'EJ sont des moustiques de genre *Culex*. Le *Culex tritaeniorhynchus* est considéré comme le principal vecteur de la transmission du VEJ dans les régions tropicales et subtropicales asiatique [70]. Dans les zones rurales, ce vecteur se reproduit essentiellement dans les rizières [71]. Néanmoins, il peut être retrouvé dans les banlieues des grandes villes, parfois dans les villes; il a son pic d'activité au crépuscule et à l'aube et reste actif toute la nuit [72]. Les vecteurs du groupe des *Culex sitiens* (composé des sous-groupes des *Culex vishnui* et des *Culex sitiens*) sont les vecteurs les plus importants du VEJ, généralement ces vecteurs se reproduisent dans les marais et les rizières. Dans le sous-groupe des *Culex vishnui*, le *Culex tritaeniorhynchus*, le *Culex pseudovishnui* et le *Culex vishnui* sont les espèces les plus importants, ces moustiques sont zoophiliques, ils se nourrissent principalement sur les bovins et les porcs [48,73,74] selon la disponibilité, et seulement quelques-uns se nourrissent sur l'Homme. Le *Culex tritaeniorhynchus* est un

vecteur hautement compétent pour le VEJ [44,75], il est communément désigné comme le vecteur le plus important du VEJ [75]. Dans le sous-groupe des *Culex sitiens*, le *Culex annulirostris* est le vecteur le plus important, localement il peut se nourrir jusqu'à 80% sur des porcs sauvages [76]. Le *Culex gilidus*, un autre vecteur important de l'EJ en Asie du sud-est est zoophilique, ce moustique a une préférence pour les porcs et d'espèces bovinas pour ses repas sanguins [51,77,78] tandis que le *Culex quinquefasciatus* anthropophile, quant à lui prend jusqu'à 50-76% de ses repas sanguin sur l'Homme [74,79,80]. Le VEJ a été également isolé chez certaines espèces d'*anophèles* et *Mansonia*, mais peu sont impliquées dans la transmission de la maladie [45,73]. De même les *Aedes aegypti* et les *Aedes albopictus*, tous des vecteurs importants pour la transmission du virus de la Dengue et de la Fièvre Jaune ont montré lors de travaux expérimentaux qu'ils étaient compétents pour le virus de l'EJ [81]. Beaucoup d'autres espèces de Culicidés trouvés porteurs du virus sont probablement impliquées dans le cycle de transmission de l'EJ dans certaines régions, mais leur véritable statut en tant que vecteurs demeure souvent mal connu.

7. Prévention et contrôle

Une fois qu'il y a émergence d'un virus, par analogie à d'autres virus il serait presque impossible de l'éradiquer, donc éradiquer le VEJ serait presque impossible. Néanmoins, ils existent plusieurs stratégies pour prévenir et contrôler la transmission du VEJ avec différents niveaux d'efficacité. Ce sont entre autres la vaccination des humains et des animaux, la prévention du contact avec le vecteur et la lutte anti-vectorielle. Ces stratégies ciblent différents aspects de la dynamique de transmission de l'EJ. La prévention et le contrôle de la transmission du VEJ pourraient être atteints par trois stratégies possibles, chacune ciblant une partie spécifique du cycle de transmission à savoir la vaccination de la population humaine, la vaccination des porcs (hôtes amplificateurs du virus) et la lutte anti-vectorielle.

A ce jour, un contrôle complet et l'éradication du VEJ par la vaccination sont peu probables. La vaccination peut aider à prévenir le VEJ chez les humains et baisser le risque d'avortements chez les truies gestantes. Depuis les premiers cas d'EJ jusqu'à ce jour 4 types de vaccins ont été mis au point : les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral de souris, les vaccins inactivés préparés sur culture de cellules Vero, les vaccins vivants atténués et les vaccins vivants produits par recombinaison [14,82–85]. La prévention par la vaccination chez l'Homme a fait ses preuves [82,86–88], elle est considérée comme la méthode la plus fiable pour prévenir l'EJ chez l'Homme [9,26]. Bien que la vaccination permette de contrôler le nombre de cas due à l'EJ chez les humains, elle ne contribue pas pour autant à l'interruption du cycle de transmission du virus chez les réservoirs d'animaux. La vaccination a été un succès pour réduire la transmission du virus chez la population porcine [14,89], elle apporte une immunité aux porcs ; cela permet de réduire le nombre d'avortements des truies reproductrices et de diminuer la virémie. En Corée, au Japon et en Taiwan la vaccination est utilisée chez les truies reproductrices avant leur première mise-bas pour prévenir la mortinatalité et permettre le plus de porcelets nés vivants par truie [90,91]. Avec la vaccination des truies gestantes, les porcelets naissent avec des anticorps maternels. Ainsi, le contrôle de l'EJ chez les porcs par la vaccination diminue le risque d'avortements et l'amplification du virus; ceci pourrait donc avoir une influence sur le contrôle de l'EJ chez l'Homme [45]. Cependant, le taux de renouvellement élevé de la population porcine rend la vaccination des porcs inefficace pour prévenir l'EJ chez les humains [92,93]. Une étude réalisée au Japon a montré que les porcs vaccinés n'infectaient pas les moustiques [94].

Les moustiques de genre *Culex* sont les principaux vecteurs du VEJ. Dans la plupart des zones où le VEJ est endémiques, où les taux de vaccination sont souvent faibles; on peut diminuer le risque d'infection chez les humains de même que chez les porcs en limitant le contact hôtes-vecteurs [14], en utilisant des moustiquaires ou en éliminant la population de vecteurs. Cependant, il est extrêmement difficile voire impossible d'éradiquer la population des vecteurs en raison des effets environnementaux et des coûts très élevés pour cela. Néanmoins il est possible de réduire considérablement la population de vecteurs en utilisant des mesures de contrôle chimiques et environnementales [95]. L'utilisation de produits chimiques (insecticides, répulsifs) comme méthode de lutte peut être efficace, mais cette méthode de lutte coûte cher et peut entraîner des résistances chez les vecteurs. Chez la population porcine, elle reste difficile à être appliquée dans des élevages non-industriels car les porcs sont parfois à l'air libre [14]. Le contrôle par des changements dans l'environnement local, par exemple adopter de nouvelles pratiques agricoles pour réduire la population de vecteurs peut être utile. Le contrôle environnemental qui consiste à faire des irrigations intermittentes ou drainage périodique des rizières a prouvé son efficacité dans la réduction des moustiques [71]; de même que la lutte biologique qui consiste à l'utilisation des poissons larvivores, des nématodes, des toxines bactériennes, des insectes prédateurs et des champignons pathogènes [14]. L'utilisation des moustiquaires réduit le contact hôtes-vecteurs, cependant les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont parfois utilisées pour protéger les porcs, les humains ou les deux à la fois. Ceci réduit le taux d'infection chez les humains; bien qu'une combinaison d'insecticides et de moustiquaires imprégnées soit la plus efficace [96].

Les porcs sont souvent élevés tout près des habitations, parfois même sous les maisons; éloigner les élevages de porcs de quelques kilomètres est associé à une diminution de la transmission du VEJ chez les humains [97].

8. L'encéphalite Japonaise au Cambodge

Le Cambodge ou le Royaume du Cambodge situé en Asie du sud-est a pour capitale, Phnom Penh. Le royaume est peuplé d'environ 15 millions d'habitants, avec une superficie de 181.035 km² et sa bordure maritime, longue de 443 km, donne sur le golfe de Thaïlande. Le Cambodge est limité à l'ouest et au nord-ouest par la Thaïlande, au nord-est par le Laos, à l'est et au sud-est par le Viêt Nam et au sud-ouest par le golfe de Thaïlande. Le Cambodge a un climat tropical de mousson, chaud toute l'année, avec une saison des pluies de mai à mi-novembre et une saison sèche de mi-novembre à avril. Le climat est assez uniforme dans tout le pays. L'agriculture et l'élevage sont des activités fondamentales. Le Cambodge est l'un des pays de l'Asie du sud-est où le VEJ est endémique. L'EJ est reconnue comme la cause la plus fréquente d'encéphalite et de maladie fébrile au Cambodge, en particulier chez les enfants et les adolescents [18,98–101]. Le VEJ fut isolé pour la première fois au Cambodge chez les moustiques en 1965 [24]. Des cas confirmés d'EJ chez la population humaine ont été décrits lorsque des études hospitalières ont été entreprises dans les hôpitaux nationaux pédiatriques et Kantha Bopha à Phnom Penh et à l'hôpital provincial Takeo dans les années 1990. En 1995, des cas suspects d'EJ aiguë ont été signalés dans deux hôpitaux pédiatriques de Phnom Penh, toutes fois ces cas n'ont pas été confirmés en laboratoire [102]. A partir de 1996, des études menées dans les hôpitaux nationaux pédiatriques et Kantha Bopha à Phnom Penh ainsi qu'à l'hôpital provincial Takeo avaient montré qu'au moins 18 à 31% des enfants présentant une encéphalite avaient une EJ [99,100]. Une surveillance séro-épidémiologique de l'EJ chez des enfants de moins de 15 ans présentant des signes méningo-encéphalite avait été établie en 2006 dans cinq hôpitaux sentinelles au

Cambodge. Sur l'ensemble des patients présentant une méningo-encéphalite, 19% ont été confirmés avoir eu une EJ [18]. Le Cambodge est un pays à forte incidence du VEJ, le taux d'incidence national global chez les enfants de moins de 15 ans en 2007 a été estimé à 11,1 pour 100.000 enfants de moins de 15 ans dans six hôpitaux lors d'une étude de surveillance sentinelle sur l'EJ [18]. Des études menées en 2006 et 2007 sur des porcs qui provenaient de 8 provinces au Cambodge ont montré une séroprévalence du virus de 95% chez les porcs de plus de six mois lorsqu'ils ont été testés par des tests d'IgG ELISA et par des tests d'inhibition de l'héماغglutination [19]. Ainsi, cette étude a permis de mettre en évidence une circulation du VEJ dans toutes les régions géographiques du Cambodge. Une autre étude menée de 2014 à 2015 a permis de montrer une circulation intensive du VEJ, une maladie souvent considérée comme rurale dans une zone péri-urbaine près de Phnom Penh, la capitale [13].

Partie I

Développement et étude mathématique d'un modèle générique décrivant la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise au Cambodge

Dans cette partie nous allons présenter un modèle mathématique, déterministe qui décrit la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise (VEJ) au Cambodge. Il s'agit d'un modèle générique de la dynamique de transmission du VEJ, modèle qui pourra être adapté à plusieurs situations épidémiologiques, ainsi il permettra de tester différentes stratégies de contrôles au Cambodge. Ce modèle générique prend en compte les principaux hôtes du virus à savoir : des porcs (les hôtes amplificateurs), certains oiseaux (hôtes réservoirs) et de l'Homme (hôte cul-de-sac épidémiologique) et vecteurs (les *Culex quiquefasciatus* et les *Culex ruraux*) du VEJ au Cambodge. Nous avons fait une étude mathématique pour montrer que ce modèle est bien posé de façon mathématique et épidémiologique. Nous avons déterminé une formule explicite du point d'équilibre sans maladie et montré l'existence du point d'équilibre endémique. Ensuite, nous avons déterminé le nombre de reproduction de base et les différents nombres de reproduction types, ensuite nous avons discuté du contrôle de l'EJ.

I. Modélisation de la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise au Cambodge: développement d'un modèle générique

Introduction

Le système épidémiologique auquel nous nous sommes intéressés est une zone dans laquelle coexistent des rizières, des oiseaux sauvages et domestiques, des élevages de porcs et la population humaine. Les rizières et les élevages de porcs favorisent le développement des moustiques. Les porcs, les oiseaux et les humains sont exposés à des piqûres de moustiques. Nous avons considéré des interactions entre les moustiques et les différentes populations hôtes à savoir les porcs, les oiseaux et l'Homme.

Les modèles mathématiques qui décrivent une maladie infectieuse remontent au milieu du 18^e siècle. C'est en 1766 que le mathématicien Suisse Daniel Bernoulli publia un travail sur la variole, une maladie de première importance à cette époque. Toutefois, les bases de l'épidémiologie mathématiques basées sur les modèles à compartiments ont été établies par Ronald Ross. En 1911, Ronald Ross développa le premier modèle mathématique de la dynamique de transmission du Paludisme. Depuis lors, la modélisation mathématique est devenue un outil indispensable dans l'étude de la dynamique des maladies infectieuses. En 1925, les mathématiciens Américain Alfred James Lotka et en 1926 et Italien Vito Volterra proposaient simultanément mais indépendamment un modèle de dynamique de populations appelé le modèle proie-prédateur ou encore modèle de Lotka-Volterra. En 1927, W.O. Kermack et A.G. McKendrick appliquèrent les idées de Ronald Ross pour étudier la dynamique de la transmission des maladies infectieuses chez les humains. A ce jour, le modèle de Lotka-Volterra en dynamique des populations ainsi que les résultats des travaux de Kermack-McKendrick ont une importance fondamentale dans la théorie mathématique en épidémiologie.

Depuis la mise en évidence des premiers cas d'EJ, peu de modèles mathématiques ont été développés pour étudier la dynamique de transmission de cette maladie. La plupart des travaux de modélisation sur l'EJ se sont principalement concentrés à faire une étude analytique de leur modèle et déterminer le nombre de reproduction de base (R_0 , défini comme le nombre attendu de cas secondaires produits par une seule infection dans une population entièrement sensible [103]) et les différents états d'équilibres puis discuter des propriétés de stabilité de leur modèle. Le terme nombre de reproduction de base a été introduit en épidémiologie en 1952 par Macdonald pour étudier le Paludisme [104].

Ghost et Tapaswi ont développé un modèle mathématique pour étudier la dynamique de propagation de l'EJ avec des tailles de population différentes dans un système de deux populations à savoir un réservoir (porcs, bovins, équidés, oiseaux, etc.) qui n'a pas été désigné et les hommes en supposant une taille constante de la population de vecteurs à l'équilibre [105]. Ils ont déterminé R_0 et R_{h0} , un paramètre de seuil pour éradiquer la maladie même si $R_0 > 1$. R_{h0} est une combinaison de paramètres du modèle estimés à partir de l'équilibre endémique, une solution du modèle où la maladie

persiste dans la population. Ils ont trouvé que le maintien de R_{h0} en dessous de 1, à travers des méthodes de contrôle de la population des moustiques fait disparaître la maladie chez la population humaine même si la maladie persiste dans la population du réservoir.

Tapaswi et al. ont proposé un modèle avec 3 populations, à savoir une population de vecteurs et d'humains de taille variable et une population de réservoirs constante. Ils ont effectué une étude analytique du modèle et ont déterminé R_0 pour analyser la condition d'endémicité de l'EJ [106]. Ils ont trouvé que si le seuil est dépassé, alors il existe un équilibre endémique unique localement stable et que la stabilité globale du modèle dépend des taux de mortalité humaine et du rapport hôte-vecteur.

Naresh et Pandey ont proposé un modèle mathématique tenant compte des facteurs démographiques et environnementaux pour analyser l'effet de l'environnement sur la dynamique de transmission de l'EJ en tenant compte de la variation des populations humaines, des réservoirs et des moustiques [107]. Mukhopadhyay et Tapaswi ont développé un modèle pour étudier l'effet de stimuler l'immunité chez les humains contre l'EJ [108], De et al. ont développé un modèle mathématique avec cinq contrôles différents pour les humains, les porcs et les moustiques [109], Panja et al. ont proposé un modèle mathématique prenant en compte un contrôle et une capacité de charge environnementale en fonction du temps [110]. Dans [108–110] les auteurs ont déterminé R_0 et ont discuté des propriétés de stabilité du modèle. Étonnamment, dans [107,109] les auteurs ont modélisé une transmission du virus de l'EJ de l'Homme aux moustiques, chose qui n'a jamais été observé.

Mukhopadhyay et al. ont proposé un modèle pour simuler les fluctuations saisonnières de la dynamique de transmission de l'EJ [111]. Khan et al. [112] utilisent un ensemble de données d'enquêtes sérologiques transversales collectées dans trois districts du nord-ouest du Bangladesh, où l'EJ est endémique pour mettre en évidence une circulation antérieure du VEJ dans ces districts. Ils ont proposé un modèle à compartiments pour décrire la dynamique de transmission du VEJ dans la région d'une part, et ont estimé l'impact potentiel de la vaccination des porcs sur la dynamique de transmission du VEJ d'autre part. Le modèle suggérait que la vaccination de 50% des porcs chaque année entraînait une réduction de 82% de l'incidence annuelle de l'encéphalite japonaise chez les porcs. Zhao et al. [113] ont étudié les mécanismes à l'origine des sauts et des résurgences de cas humains due au VEJ entre décembre 2003 et mai 2017 à Hong Kong à l'aide de techniques de modélisation mathématique et d'inférence basée sur la vraisemblance en utilisant des données de cas humains. Les auteurs ont supposé une transmission vectorielle et directe. Ils concluent que la disparition des cas humains due au VEJ entre 2006 et 2010 pourrait s'expliquer par une réduction soudaine des exploitations de porcs qui résulte de la mise en œuvre de la politique de délivrance de permis d'élevage tandis que la résurgence du VEJ en 2011 était probablement due à une nouvelle invasion de souche plus transmissible. Ils concluent que la transmission directe entre porcs accroît et prolonge les épidémies due au VEJ mais qu'il est peu probable qu'elle maintienne le même niveau de transmission chez les porcs, et le VEJ est incapable de se propager chez les porcs sans vecteurs. Tian et al. [114] ont proposé un modèle pour étudier les facteurs de risque de la transmission de l'EJ et identifier les conditions environnementales qui peuvent avoir un impact significatif sur l'abondance des moustiques et des épidémies de l'EJ. Pour cela, ils ont utilisé des données de surveillance des moustiques vecteurs de l'EJ et des cas humains ainsi que des conditions environnementales à Changsha en Chine entre 2004 et 2009. Ils montrent un lien étroit entre la température, la dynamique des moustiques et les épidémies d'EJ.

Ces différents travaux affinent nos connaissances sur la modélisation mathématique existante dans la littérature sur la dynamique de propagation et la persistance de la maladie mais aussi sur des stratégies de contrôles de la dynamique de transmission du virus.

Afin de développer un modèle mathématique générique décrivant la dynamique de transmission du VEJ, nous nous sommes intéressés à la dynamique des états cliniques des hôtes (porcs, oiseaux et hommes) et des vecteurs (moustiques). Nous avons choisi de ne pas tenir compte des différents états aquatiques des vecteurs dans ce travail. Ce choix est dû aux manques de données et d'études sur la population de moustiques au Cambodge. Par conséquent, nous n'avons pas les trois stades immatures (œuf, larve, nymphe) des moustiques dans notre modèle. Nous avons juste tenu compte du stade adulte des moustiques. Les modèles en compartiments [103,115] sont parfaitement adaptés à la modélisation des états cliniques des hôtes, cela consiste à diviser la population d'hôtes et de vecteurs en autant de compartiments que d'états cliniques et à connecter ces compartiments entre eux par des flux. Dans un cadre déterministe et en temps continu, les équations différentielles constituent l'outil mathématique idéal pour décrire des modèles en compartiments. Une équation différentielle d'une fonction est une relation entre cette fonction et sa dérivée. Nous utilisons les équations différentielles ordinaires (ODEs) pour développer le modèle, chacune des équations du système décrit les flux d'individus à travers chacun des compartiments du modèle. Nous modélisons le contact par la loi d'action de masse. Les variables sont des nombres d'individus, la population totale dans chacune des sous-populations et la somme des individus de tous les compartiments qui le composent, t est le temps. Dans ce modèle, les différentes populations sont des porcs, des oiseaux domestiques (poulets et/ou canards), des humains et deux vecteurs de types *Culex* (les *Culex quinquefasciatus* (C_q), rencontrés le plus souvent en milieux urbains et qui préfèrent piquer les humains et les *Culex ruraux* (C_r), rencontrés le plus souvent en milieux ruraux et qui préfèrent quant à eux piquer les porcs et les oiseaux domestiques). Nous notons N_t , avec $N_t = N_p + N_b + N_h$ l'ensemble des hôtes qui vont se faire piquer par $N_v = N_{cq} + N_{cr}$ l'ensemble des vecteurs. Nous rappelons que les moustiques se contaminent et transmettent le virus lors des repas de sang sur les porcs et les oiseaux. Les porcs et les oiseaux sont contaminés par le VEJ suite aux piqûres des moustiques. Les humains se font piquer par les moustiques, ainsi ils peuvent se faire contaminer par le virus lors des piqûres des moustiques mais en aucun cas ils ne peuvent le transmettre ni aux moustiques, et ni à d'autres hôtes : ce sont des hôtes culs-de-sac épidémiologiques. Nous supposons que la probabilité qu'un humain s'infecte suite à une piqûre d'un moustique est la même au sein de la population humaine, de même au sein de la population d'oiseaux et au sein de la population porcine.

I.1. Variables d'états du modèle

I.1.1. Variables d'états des porcs

Nous avons divisé la population porcine en quatre compartiments : M_p les porcelets ayant des anticorps d'origine maternel (AOMs), S_p les porcs sensibles, I_p les porcs infectieux et R_p les porcs rétablis. Les porcs peuvent avoir une virémie élevée 24 heures après le début de l'infection, qui peut durer jusqu'à quatre jours [14]. Nous avons choisi d'omettre le compartiment E_p des porcs exposés, c'est-à-dire le compartiment des porcs infectés mais pas encore infectieux car la période d'incubation définie comme le temps écoulé depuis l'infection jusqu'à l'apparition des signes et symptômes de la maladie [116] est de 24 heures par rapport la période infectieuse et à l'espérance de vie moyenne. Ainsi, les porcs infectés sont traités comme immédiatement infectieux. Au Cambodge, la plupart des truies sexuellement matures sont séropositives [19]. Par conséquent, elles donnent naissance à des

porcelets protégés par les AOMs. Lorsque les AOMs ont disparu, le porcelet passe du compartiment M_p vers le compartiment des porcs sensibles S_p . Une fois que le porc est infecté soit par piqûre d'un moustique, soit par contact direct par un autre porc, le porc sensible entre dans le compartiment des porcs infectieux I_p . Lorsque la période infectieuse est terminée, le porc infectieux entre dans le compartiment R_p des porcs rétablis, guéris. Dans ce compartiment, ils sont considérés comme immunisés contre la réinfection en raison de l'immunité acquise suite à l'infection et de leur courte durée de vie. Nous avons supposé que la population totale N_p de porcs est constante et vaut $N_p = M_p(t) + S_p(t) + I_p(t) + R_p(t)$, avec $M_p(t)$, $S_p(t)$, $I_p(t)$ et $R_p(t)$ le nombre de porcelets ainsi les nombres de porcs susceptibles, infectieux et rétablis au temps t .

I.1.2. Variables d'états des oiseaux

Nous avons peu de connaissances issues de la littérature sur la dynamique de transmission du VEJ chez les oiseaux sauvages et domestiques. Les oiseaux sauvages (Aigrettes et Hérons) sont connus pour être les hôtes réservoirs. Des travaux expérimentaux ont montré que les oiseaux domestiques tels que les Canards et les poulets peuvent produire une virémie, suffisante pour infecter les moustiques. Nous avons choisi d'omettre les compartiments M_b et E_b des oisillons qui pourraient naître avec des AOMs et des oiseaux exposés. Ainsi, nous divisons la population d'oiseaux en trois compartiments : S_b les oiseaux sensibles, I_b les oiseaux infectieux, et R_b les oiseaux rétablis, ceux guéris et immunisés contre l'infection ou morts. Nous avons supposé que la population totale N_b d'oiseaux est constante et vaut $N_b = S_b(t) + I_b(t) + R_b(t)$, avec $S_b(t)$, $I_b(t)$ et $R_b(t)$ les nombres d'oiseaux susceptibles, infectieux et rétablis au temps t .

I.1.3. Variables d'états des humains

Nous avons divisé la population N_h des humains en deux compartiments: S_h les humains sensibles et R_h les humains rétablis. Nous avons fait le choix de ne pas considérer le compartiment des humains infectieux, car la virémie est trop faible chez l'Homme pour qu'il infecte un moustique ou un autre hôte. Seul R_h le nombre d'humains ayant contracté le virus nous est important. Nous avons supposé que la population totale $N_h(t)$ d'humains est constante et vaut $N_h = S_h(t) + R_h(t)$, avec $S_h(t)$ et $R_h(t)$ le nombre d'humains susceptibles et rétablis au temps t .

I.1.4. Variables d'états des vecteurs

Nous nous sommes intéressées à l'état adulte du cycle de vie des moustiques, nous avons supposé que la probabilité qu'un moustique meurt est indépendante de son âge et seuls les moustiques femelles piquent, car elles seules prennent des repas de sang et donc transmettent le VEJ. Nous avons divisé la population N_v des moustiques en trois compartiments: S_v les moustiques susceptibles, E_v les moustiques exposés i.e. les moustiques infectés mais non infectieux et I_v les moustiques infectieux. Nous avons négligé la durée de la période infectieuse d'un moustique par rapport à sa durée de vie qui

Avec les conditions initiales positives ou nulles : $M_p(0) = M_{0p}$, $S_i(0) = S_{0i}$, $I_i(0) = I_{0i}$, $R_i(0) = R_{0i}$, $S_j(0) = S_{0j}$, $E_j(0) = E_{0j}$, $I_j(0) = I_{0j}$, $S_h(0) = S_{0h}$, $R_h(0) = I_{0h}$.

I.2. Paramètres du modèle

Nous avons résumé l'ensemble des paramètres du modèle dans les tableaux ci-dessous.

Table 1 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les porcs

Para.	Description biologique du paramètre	Unité
Λ_p	Taux de recrutement constant des porcelets	jour ⁻¹
μ_p	Taux de mortalité naturelle des porcs	jour ⁻¹
δ	Taux de perte d'anticorps maternel (taux de passage de la classe des porcelets à la classe des porcs susceptibles)	jour ⁻¹
β	Taux de transmission d'un porc infectieux à un porc susceptible	jour ⁻¹
γ_p	Taux de guérison des porcs	jour ⁻¹
p_{vp}	La probabilité pour une piqûre de moustique infectieux de déclencher une infection chez un porc	

Table 2 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les oiseaux

Para.	Description du paramètre	Unité
Λ_b	Taux de recrutement constant des oiseaux	jour ⁻¹
μ_b	Taux de mortalité naturelle des oiseaux	jour ⁻¹
γ_b	Taux de guérison des oiseaux	jour ⁻¹
p_{vb}	La probabilité pour une piqûre de moustique infectieux de déclencher une infection chez un oiseau	

Table 3 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les humains

Para.	Description du paramètre	Unité
Λ_h	Taux de recrutement constant des humains	jour ⁻¹
μ_h	Taux de mortalité naturelle des humains	jour ⁻¹
γ_h	Taux de guérison des humains	jour ⁻¹

p_{vh}	La probabilité pour une piqûre de moustique infectieux de déclencher une infection chez un humain
----------	---

Table 4 – Descriptions biologiques et unités des paramètres chez les vecteurs

Para.	Description du paramètre	Unité
Λ_v	Taux de recrutement constant des vecteurs	jour ⁻¹
μ_v	Taux de mortalité des moustiques	jour ⁻¹
a_{vp}	Le nombre moyen de piqûres que fait un moustique sur un porc	jour ⁻¹
a_{vb}	Le nombre moyen de piqûres que fait un moustique sur un oiseau	jour ⁻¹
a_{vh}	Le nombre moyen de piqûres que fait un moustique sur un humain	jour ⁻¹
ϵ_v	Taux de passage d'un moustique de la classe expose à la classe infectieuse	jour ⁻¹
p_{pv}	La probabilité pour un moustique de s'infecter en piquant un porc infectieux	
q_{bv}	La probabilité pour un moustique de s'infecter en piquant un oiseau infectieux	

1.3. Forces d'infections

Nous allons définir les différentes forces d'infections, des taux clés du modèle épidémiologique. La force d'infection rend compte du processus de contamination, elle désigne la vitesse à laquelle un individu susceptible contracte la maladie. Ce sont les différentes forces d'infections qui modélisent la vitesse de passage d'un compartiment à un autre, c'est-à-dire le passage des individus du compartiment S au compartiment I pour les hôtes et du compartiment S au compartiment E pour les vecteurs (Figure 3). Nous notons a_{cqp} respectivement a_{cqb} le nombre moyen de piqûres par *Culex quinquefasciatus* respectivement le nombre moyen de piqûres par *Culex rural* sur un porc par unité de temps. Nous notons p_{cqp} respectivement p_{crp} la probabilité pour une piqûre d'un *Culex quinquefasciatus* respectivement pour une piqûre d'un *Culex rural* de déclencher une infection chez un porc. N_p représente le nombre de porcs, N_{cq} le nombre de *Culex quinquefasciatus* et N_{cr} le nombre de *Culex ruraux*.

Le terme $(a_{cqp} + a_{cqb} + a_{cqh})N_{cq}$ représente le nombre de piqûres par unité de temps fait par l'ensemble des *Culex quinquefasciatus*. Nous notons $a'(N_t, N_{cq})$ le nombre de piqûres reçues par hôte, ainsi $a'(N_t, N_{cq})N_t$ est le nombre de piqûres reçues par unité de temps par l'ensemble des hôtes. Pour avoir une conservation du nombre de piqûres fait par l'ensemble des *Culex quinquefasciatus*, la relation suivante doit être vérifiée :

$$a'(N_t, N_{cq})N_t = (a_{cqp} + a_{cqb} + a_{cqh})N_{cq}$$

Alors nous obtenons :

$$a'(N_t, N_{cq}) = (a_{cqp} + a_{cqb} + a_{cqh}) \frac{N_{cq}}{N_t}$$

Nous rappelons que le rapport $\frac{I_{cq}}{N_{cq}}$ représente la proportion de *Culex quinquefasciatus* infectieux et p_{cqp} la probabilité pour une piqûre d'un *Culex quinquefasciatus* infectieux de déclencher une infection chez un porc, ainsi en faisant le même raisonnement qui a été fait ci-dessus nous obtenons l'égalité ci-dessous qui décrit la conservation du nombre de piqûres chez la population porcine.

$$\begin{aligned} a'_{cqp}(N_p, N_{cq}) p_{cqp} \frac{I_{cq}}{N_{cq}} &= a_{cqp} p_{cqp} \frac{I_{cq}}{N_{cq}} \frac{N_{cq}}{N_t} \\ &= a_{cqp} p_{cqp} \frac{I_{cq}}{N_t} \end{aligned}$$

Finalement, nous obtenons :

- la force d'infection des *Culex quinquefasciatus* aux porcs, $\lambda_{cqp} = a_{cqp} p_{cqp} \frac{I_{cq}}{N_t}$
- la force d'infection des *Culex quinquefasciatus* aux oiseaux, $\lambda_{cqb} = a_{cqb} p_{cqb} \frac{I_{cq}}{N_t}$
- la force d'infection des *Culex ruraux* aux porcs, $\lambda_{crp} = a_{crp} p_{crp} \frac{I_{cr}}{N_t}$
- la force d'infection des *Culex ruraux* aux oiseaux, $\lambda_{crb} = a_{crb} p_{crb} \frac{I_{cr}}{N_t}$

Nous notons q_{pcq} la probabilité pour un *Culex quinquefasciatus* de s'infecter en piquant un porc infectieux. La proportion de porcs infectieux (respectivement des oiseaux infectieux) est définie par $\frac{I_p}{N_p}$ (respectivement $\frac{I_b}{N_b}$), de la même manière que précédemment nous obtenons :

- la force d'infection des porcs aux *Culex quinquefasciatus*, $\lambda_{pcq} = a_{cqp} q_{pcq} \frac{I_p}{N_t}$
- la force d'infection des oiseaux aux *Culex quinquefasciatus*, $\lambda_{bcq} = a_{cqb} q_{bcq} \frac{I_b}{N_t}$
- la force d'infection des porcs aux *Culex ruraux*, $\lambda_{pcr} = a_{crp} q_{pcr} \frac{I_p}{N_t}$
- la force d'infection des oiseaux aux *Culex ruraux*, $\lambda_{bcr} = a_{crb} q_{bcr} \frac{I_b}{N_t}$

La force d'infection des *Culex quinquefasciatus* (respectivement des *Culex ruraux*) infectieux aux humains est définie par $\lambda_{cqh} = a_{cqh} p_{cqh} \frac{I_{cq}}{N_t}$ (respectivement $\lambda_{crh} = a_{crh} p_{crh} \frac{I_{cr}}{N_t}$). De même la force d'infection entre porcs est définie par $\lambda_{pp} = \beta \frac{I_p}{N_p}$.

1.4. Modèle générique

Le modèle générique qui décrit la dynamique de transmission du VEJ est défini par le système (1.1.4). Nous rappelons que ce système a été obtenu en faisant un bilan de masse à travers les différents compartiments (Figure 3). Nous allons redéfinir ce système ci-dessous.

$$\begin{cases} \frac{dM_i}{dt} = \Lambda_i - (\delta + \mu_i)M_i (i = p) \\ \frac{dS_i}{dt} = \Lambda_i (i = b) + \delta M_i (i = p) - \sum_j \lambda_{ji} S_i - \sum_{i=p} \lambda_{ii} S_i - \mu_i S_i \\ \frac{dI_i}{dt} = \sum_j \lambda_{ji} S_i + \sum_{i=p} \lambda_{ii} S_i - (\gamma_i + \mu_i) I_i \\ \frac{dR_i}{dt} = \gamma_i I_i - \mu_i R_i \\ \frac{dS_j}{dt} = \Lambda_j - \sum_i \lambda_{ij} S_j - \mu_j S_j \\ \frac{dE_j}{dt} = \sum_i \lambda_{ij} S_j - (\epsilon_j + \mu_j) E_j \\ \frac{dI_j}{dt} = \epsilon_j E_j - \mu_j I_j \\ \frac{dS_h}{dt} = \Lambda_h - \sum_j \lambda_{jh} S_h - \mu_h S_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \sum_j \lambda_{jh} S_h - \mu_h R_h \end{cases}$$

Nous pouvons réécrire ce système sous la forme

$$\begin{cases} \frac{dX(t)}{dt} = F(t, X(t)) = A(X)X + B \\ X_0 = X(0) \geq 0 \end{cases} \quad (S1)$$

Avec $i = \{p, b\}$ et $j = \{cq, cr\}$, $X = (X_p, X_b, X_{cq}, X_{cr}, X_h)^t$, $B = (B_p, B_b, B_{cq}, B_{cr}, B_h)^t$, $X_p = (M_p, S_p, I_p, R_p)$, $X_b = (S_b, I_b, R_b)$, $X_{cq} = (S_{cq}, E_{cq}, I_{cq})$, $X_{cr} = (S_{cr}, E_{cr}, I_{cr})$ et $X_h = (S_h, R_h)$. X correspond aux variables d'états de la population des porcs, des oiseaux, des *culex quinquefasciatus*, des *culex ruraux* et de la population humaine. B correspond à des naissances dans les différentes populations.

$$\begin{pmatrix} A(X_p) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A(X_b) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A(X_{cq}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & A(X_{cr}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A(X_h) \end{pmatrix}$$

Avec

$$A(X_h) = \begin{pmatrix} -\sum_j \lambda_{jh} - \mu_h & 0 \\ \sum_j \lambda_{jh} & \mu_h \end{pmatrix}$$

$$A(X_p) = \begin{pmatrix} -(\delta + \mu_p) & 0 & 0 & 0 \\ \delta & -(\sum_j \lambda_{jp} + \lambda_{pp} + \mu_p) & 0 & 0 \\ 0 & \sum_j \lambda_{jp} + \lambda_{pp} & -(\gamma_p + \mu_p) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_p & -\mu_p \end{pmatrix},$$

$$A(X_b) = \begin{pmatrix} -\left(\sum_j \lambda_{jb} + \mu_b\right) & 0 & 0 \\ \sum_j \lambda_{jb} & -(\gamma_b + \mu_b) & 0 \\ 0 & \gamma_b & -\mu_b \end{pmatrix},$$

$$A(X_{cq}) = \begin{pmatrix} -\left(\sum_i \lambda_{icq} + \mu_{cq}\right) & 0 & 0 \\ \sum_i \lambda_{icq} & -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) & 0 \\ 0 & \epsilon_{cq} & -\mu_{cq} \end{pmatrix},$$

$$A(X_{cr}) = \begin{pmatrix} -(\sum_i \lambda_{icr} + \mu_{cr}) & 0 & 0 \\ \sum_i \lambda_{icr} & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 \\ 0 & \epsilon_{cr} & -\mu_{cr} \end{pmatrix},$$

$$B_p = (\Lambda_p, 0, 0, 0)^t, B_b = (\Lambda_b, 0, 0)^t, B_{cq} = (\Lambda_{cq}, 0, 0)^t,$$

$$B_{cr} = (\Lambda_{cr}, 0, 0)^t \text{ et } B_h = (\Lambda_h, 0)^t.$$

II. Analyse mathématique du modèle épidémiologique

Dans cette partie nous allons montrer les résultats qui garantissent que le modèle générique qui décrit la dynamique de transmission du VEJ défini par le système $S1$ est bien posé de façon mathématique et épidémiologique dans un domaine (D), c'est-à-dire toute trajectoire du modèle qui part d'une condition initiale dans D reste dans D pour tout temps positif. Ensuite, nous allons montrer l'existence des solutions du modèle et faire une analyse de l'existence des équilibres et de leurs stabilités.

II.1. Existence et positivité des solutions

Soit $D = D_p \times D_b \times D_{cq} \times D_{cr} \times D_h$, avec

$$D_p = \left\{ X_p \in R_+^4; 0 \leq X_p, N_p \leq \frac{\Lambda_p}{\mu_p} \right\},$$

$$D_b = \left\{ X_b \in R_+^3; 0 \leq X_b, N_b \leq \frac{\Lambda_b}{\mu_b} \right\},$$

$$D_{cq} = \left\{ X_{cq} \in R_+^3; 0 \leq X_{cq}, N_{cq} \leq \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}} \right\},$$

$$D_{cr} = \left\{ X_{cr} \in R_+^3; 0 \leq X_{cr}, N_{cr} \leq \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}} \right\},$$

$$D_h = \left\{ X_h \in R_+^2; 0 \leq X_h, N_h \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \right\}$$

Les termes $N_p \leq \frac{\Lambda_p}{\mu_p}$, $N_b \leq \frac{\Lambda_b}{\mu_b}$, $N_{cq} \leq \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}}$, $N_{cr} \leq \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}}$ et $N_h \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h}$ représentent la capacité limite de l'habitat à l'équilibre des différentes populations. Les populations ne dépassent pas les capacités d'hébergements de l'environnement c'est-à-dire qu'il n'y pas d'explosion des différentes populations.

Théorème : *Il existe un domaine D réalisable dans lequel l'ensemble des solutions X est contenu.*

Preuve : Étant donné l'ensemble des solutions et des conditions initiales positives ou nulles nous posons :

$$V_1(M_p, S_p, I_p, R_p) = M_p(t) + S_p(t) + I_p(t) + R_p(t)$$

$$V_2(S_b, I_b, R_b) = S_b(t) + I_b(t) + R_b(t)$$

$$V_3(S_{cq}, E_{cq}, I_{cq}) = S_{cq}(t) + E_{cq}(t) + I_{cq}(t)$$

$$V_4(S_{cr}, E_{cr}, I_{cr}) = S_{cr}(t) + E_{cr} + I_{cr}(t)$$

$$V_5(S_h, R_h) = S_h(t) + R_h$$

Alors les dérivées temporelles V_1' , V_2' , V_3' , V_4' et V_5' le long des solutions du système $S1$ sont définies par :

$$V_1' = \frac{\partial V_1}{\partial M_p} \frac{dM_p}{dt} + \frac{\partial V_1}{\partial S_p} \frac{dS_p}{dt} + \frac{\partial V_1}{\partial I_p} \frac{dI_p}{dt} + \frac{\partial V_1}{\partial R_p} \frac{dR_p}{dt}$$

$$V_2' = \frac{\partial V_2}{\partial S_b} \frac{dS_b}{dt} + \frac{\partial V_2}{\partial I_b} \frac{dI_b}{dt} + \frac{\partial V_2}{\partial R_b} \frac{dR_b}{dt}$$

$$V_3' = \frac{\partial V_3}{\partial S_{cq}} \frac{dS_{cq}}{dt} + \frac{\partial V_3}{\partial E_{cq}} \frac{dE_{cq}}{dt} + \frac{\partial V_3}{\partial I_{cq}} \frac{dI_{cq}}{dt}$$

$$V_4' = \frac{\partial V_4}{\partial S_{cr}} \frac{dS_{cr}}{dt} + \frac{\partial V_4}{\partial E_{cr}} \frac{dE_{cr}}{dt} + \frac{\partial V_4}{\partial I_{cr}} \frac{dI_{cr}}{dt}$$

$$V_5' = \frac{\partial V_5}{\partial S_h} \frac{dS_h}{dt} + \frac{\partial V_5}{\partial R_h} \frac{dR_h}{dt}$$

Ainsi nous obtenons les équations différentielles suivantes :

$$V_1' = \Lambda_p - \mu_p V_1$$

$$V_2' = \Lambda_b - \mu_b V_2$$

$$V_3' = \Lambda_{cq} - \mu_{cq} V_3$$

$$V_4' = \Lambda_{cr} - \mu_{cr} V_4$$

$$V_5' = \Lambda_h - \mu_h V_5$$

En résolvant les différentes équations différentielles ci-dessous nous obtenons :

$$V_1(t) = V_1(M_{0p}, S_{0p}, I_{0p}, R_{0p})e^{-\mu_p t} + \frac{\Lambda_p}{N_p}$$

$$V_2(t) = V_2(S_{0b}, I_{0b}, R_{0b})e^{-\mu_b t} + \frac{\Lambda_b}{N_b}$$

$$V_3(t) = V_3(S_{0cq}, E_{0cq}, I_{0cq})e^{-\mu_{cq} t} + \frac{\Lambda_{cq}}{N_{cq}}$$

$$V_4(t) = V_4(S_{0cr}, E_{0cr}, I_{0cr})e^{-\mu_{cr} t} + \frac{\Lambda_{cr}}{N_{cr}}$$

$$V_5(t) = V_5(S_{0h}, R_{0h})e^{-\mu_h t} + \frac{\Lambda_h}{N_h}$$

Ainsi nous avons :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V_1(t) = \frac{\Lambda_p}{N_p}, \lim_{t \rightarrow +\infty} V_2(t) = \frac{\Lambda_b}{N_b}, \lim_{t \rightarrow +\infty} V_3(t) = \frac{\Lambda_{cq}}{N_{cq}}, \lim_{t \rightarrow +\infty} V_4(t) = \frac{\Lambda_{cr}}{N_{cr}}, \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} V_5(t) = \frac{\Lambda_h}{N_h}.$$

Par conséquent, toutes les solutions des populations de porcs, d'oiseaux, de *Culex quinquefasciatus*, de *Culex ruraux* et d'humains sont confinées dans les régions D_p , D_b , D_{cq} , D_{cr} , et D_h . Ainsi nous venons de montrer l'existence de la région réalisable pour le modèle (S1) et elle est définie par

$$D = D_p \times D_b \times D_{cq} \times D_{cr} \times D_h.$$

Pour montrer que les solutions du système (S1) avec des conditions initiales positives restent positives pour tout $t > 0$, il est nécessaire de prouver que toutes les variables d'états sont positives.

Nous posons $X(0) = (M_{0p}, S_{0p}, I_{0p}, R_{0p}, S_{0b}, I_{0b}, R_{0b}, S_{0cq}, E_{0cq}, I_{0cq}, S_{0cr}, E_{0cr}, I_{0cr}, S_{0h}, R_{0h})$ et $X(t) =$

$$(M_p(t), S_p(t), I_p(t), R_p(t), S_b(t), I_b(t), R_b(t), S_{cq}(t), E_{cq}(t), I_{cq}(t), S_{cr}(t), E_{cr}(t), I_{cr}(t), S_h(t), R_h(t)).$$

Nous avons le lemme suivant :

Lemme

Si on prend des conditions initiales positives ou nulles dans le domaine D i.e.

$(X(0) \geq 0) \in D$, les solutions $X(t)$ du système (S1) restent positives dans le domaine D pour tout $t > 0$.

Preuve : Les matrices $A(X_p)$, $A(X_b)$, $A(X_{cq})$, $A(X_{cr})$ et $A(X_h)$ sont des matrices de Metzler (i.e. elles ont leurs termes extra-diagonaux positifs, $M = a_{ij} \in M_n(R)$, $a_{ij} \geq 0, i \neq j$), $\forall X_p \in R_+^4, \forall X_b \in R_+^3, \forall X_{cq} \in R_+^3, \forall X_{cr} \in R_+^3$ et $\forall X_h \in R_+^2$, alors $A(X)$ est une matrice de Metzler. Ainsi le système (S1) est positivement invariant dans l'hortan $R_+^4 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^2$, cela signifie que toute trajectoire du système (S1) partant d'un état initial dans l'hortan positif $R_+^4 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^2$ reste dans l'hortan positif $R_+^4 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^3 \times R_+^2$.

Notons aussi que $F(t, X(t))$ est de classe C^1 , donc localement lipschitzienne sur R_+^{15} par rapport à la seconde variable, on en déduit l'existence et l'unicité de la solution maximale au problème de Cauchy associé au système (S1) relatif à la condition initiale $(t_0, X_0) \in R_+ \times R_+^{15}$.

II.2. Equilibres

Nous allons analyser l'existence et la stabilité des équilibres du système (S1). Nous avons développé un modèle de la dynamique de transmission du VEJ par un système d'équations différentielles de la forme :

$$\begin{cases} \frac{dX_i(t)}{dt} = F_i(t, X(t)), i = 1, \dots, n \text{ avec } n = 15 \\ X_{i0} = X_i(0) \geq 0 \end{cases} \quad (S1)$$

Avec $X(t) = (X_1(t), \dots, X_n(t))^t$

La recherche des équilibres permet de déterminer les états particuliers du système pour lesquels les forces qui gouvernent son évolution se compensent, de telle sorte que sa dynamique soit constante. Un état d'équilibre est caractérisé par le fait que le nombre d'individus dans chaque compartiment reste constant au cours du temps malgré les entrées/sorties, c'est-à-dire qu'il y a une compensation des entrées/sorties.

Définition

(a) Un point d'équilibre sans maladie couramment appelé *Disease-Free Equilibrium (DFE)* est une solution d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans la population.

(b) Un point d'équilibre endémique appelé *Endemic Equilibrium (EE)* est une solution d'équilibre où la maladie persiste dans la population.

Un point d'équilibre du système (S1) est une solution à l'état stationnaire i.e. les solutions du système $F_i(t, X(t)) = 0, X_i(t) \geq 0$ avec $i = 1, \dots, n$.

II.2.1. Equilibres sans maladie

Dans le cas où les populations ne présentent pas de maladie i.e. lorsqu'il y a absence de la maladie dans les populations de porcs, d'oiseaux, de *Culex quinquefasciatus* et de *Culex ruraux*, alors nous avons $I_p = 0, I_b = 0, E_{cq} = 0, E_{cr} = 0, I_{cq} = 0$ et $I_{cr} = 0$. Si nous remplaçons ces valeurs

nulles dans les équations d'équilibre $F_i(t, X(t)) = 0$ avec $i = 1, \dots, n$. Nous obtenons l'unique point d'équilibre sans maladie défini par :

$$X_{dfe} = (M_p^*, S_p^*, I_p^*, R_p^*, S_b^*, I_b^*, R_b^*, S_{cq}^*, E_{cq}^*, I_{cq}^*, S_{cr}^*, E_{cr}^*, I_{cr}^*, S_h^*, R_h^*)$$

Ainsi nous obtenons :

$$X_{dfe} = \left(\frac{\Lambda_p}{\delta + \mu_p}, \frac{\delta \Lambda_p}{\mu_p(\delta + \mu_p)}, 0, 0, \frac{\Lambda_b}{\mu_b}, 0, 0, \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}}, 0, 0, \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}}, 0, 0, \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0 \right).$$

II.3. Nombre de reproduction de base R_0

Au début d'une épidémie, une des questions que l'on se pose souvent en épidémiologie mathématique est de trouver une valeur seuil qui détermine si un pathogène peut se propager dans une population lorsqu'il est introduit dans celle-ci. Ce seuil est caractérisée par le nombre de reproduction de base noté R_0 , défini comme étant le nombre moyen d'infections causé quand un individu infectieux est introduit dans une population complètement susceptible durant toute sa période d'infection [103]. R_0 est un seuil, il nous permet de dire si un pathogène peut se propager dans une population d'une part et il est également utilisé pour orienter des stratégies visant à contrôler la propagation de celle-ci d'autre part. R_0 est l'un des concepts clé en épidémiologie et il est incontestablement l'une des idées les plus précieuses que la pensée mathématique a apporté à la théorie de l'épidémie [119]. Initialement développé pour des études en démographie, il a été indépendamment utilisé pour les maladies à transmission vectorielle telles que le Paludisme [104,120] et les infections transmises directement d'une personne à une autre [121]. C'est un concept ici de la démographie et très utilisé en écologie, il est maintenant largement utilisé dans l'étude des maladies infectieuses en épidémiologie [104,122]. Le nombre de reproduction de base peut être déterminé par le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération « *Next Generation Matrix* (NGM) » notée K , cette technique fût introduite par Diekmann et al. [123]. D'une manière classique le nombre de reproduction de base est le produit de la transmissibilité (la probabilité de transmission d'une maladie) par le nombre de contacts et la durée de la période infectieuse.

Corollaire

- (a) Si $R_0 < 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne moins d'un nouvel individu infecté pendant sa période infectieuse, et nous pouvons nous attendre à ce que l'infection disparaisse.
- (b) Si $R_0 > 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne plus d'un nouvel infecté, et la maladie est capable d'envahir la population.

Dans le cas de notre modèle, l'introduction de la maladie se fait par l'introduction soit d'un porc infectieux ou d'un oiseau infectieux ou d'un *Culex quinquefasciatus* infectieux ou d'un *Culex rural* infectieux. Nous allons utiliser la méthode de la prochaine génération des infections « *Next Generation Matrix* » [123–125] pour déterminer une formule explicite du R_0 . Malgré la complexité de notre modèle, nous pouvons déterminer la matrice de la prochaine génération. Pour cela, nous ne considérons que les états pathogènes dans les différentes populations du système ($S1$) i.e. les équations où il y a propagation de l'infection. Avec $i = \{p, b\}$ et $j = \{cq, cr\}$, ainsi nous obtenons le système réduit ci-dessous :

$$\begin{cases} \frac{dE_{cq}}{dt} = (\lambda_{pcq} + \lambda_{bcq})S_{cq} - (\epsilon_{cq} + \mu_{cq})E_{cq} \\ \frac{dE_{cr}}{dt} = (\lambda_{pcr} + \lambda_{bcr})S_{cr} - (\epsilon_{cr} + \mu_{cr})E_{cr} \\ \frac{dI_{cq}}{dt} = \epsilon_{cq}E_{cq} - \mu_{cq}I_{cq} \\ \frac{dI_{cr}}{dt} = \epsilon_{cr}E_{cr} - \mu_{cr}I_{cr} \\ \frac{dI_p}{dt} = (\lambda_{cqp} + \lambda_{crp} + \lambda_{pp})S_p - (\gamma_p + \mu_p)I_p \\ \frac{dI_b}{dt} = (\lambda_{cqb} + \lambda_{crb})S_b - (\gamma_b + \mu_b)I_b \end{cases} \quad (S2)$$

Nous nous plaçons au DFE, nous rappelons que le DFE est un état d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans les populations, alors $(E_{cq}^*, E_{cr}^*, I_{cq}^*, I_{cr}^*, I_p^*, I_b^*) = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$. Nous supposons que toutes les populations sont entièrement susceptibles. Nous décomposons (S2) en utilisant la méthode qui fût introduite pour la première fois par Diekmann et Heesterbeek [103] puis par Van den Driessche et Watmough [124]. Ensuite nous allons déterminer le rayon spectral ρ de la matrice de la prochaine génération d'un opérateur K définit ci-dessous. Nous allons utiliser la méthode développée dans [125] pour déterminer T la matrice de transmission, décrit la production des nouvelles infections et Σ la matrice de transitions, qui décrit les changements d'états. Pour cela, nous remplaçons les différentes forces d'infection par leurs expressions dans (S2), ainsi nous obtenons :

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}N_t} & \frac{a_{cqb}q_{cqb}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}N_t} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{a_{crp}q_{crp}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}N_t} & \frac{a_{crb}q_{crb}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}N_t} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{a_{cqp}p_{cqp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} & \frac{a_{crp}p_{crp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} & \frac{\beta\Lambda_p}{\mu_p N_t} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{a_{cqb}p_{cqb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} & \frac{a_{crb}p_{crb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \epsilon_{cq} & 0 & -\mu_{cq} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon_{cr} & 0 & -\mu_{cr} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\gamma_p + \mu_p) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(\gamma_b + \mu_b) \end{pmatrix}$$

$$\Sigma^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\epsilon_{cq}}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})} & 0 & -\frac{1}{\mu_{cq}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\epsilon_{cr}}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})} & 0 & -\frac{1}{\mu_{cr}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{(\gamma_p + \mu_p)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{(\gamma_b + \mu_b)} \end{pmatrix}$$

Soit K_L la matrice définie par $K_L = -T\Sigma^{-1}$, par conséquent

$$K_L = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & A_1 & A_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A_3 & A_4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_5 & A_6 & A_7 & A_8 & A_{13} & 0 \\ A_9 & A_{10} & A_{11} & A_{12} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Avec

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{(\gamma_p + \mu_p)\mu_{cq}N_t}, A_2 = \frac{a_{cqb}q_{cqb}\Lambda_{cq}}{(\gamma_b + \mu_b)\mu_{cq}N_t}, A_3 = \frac{a_{crp}q_{crp}\Lambda_{cr}}{(\gamma_p + \mu_p)\mu_{cr}N_t}, A_4 = \frac{a_{crb}q_{crb}\Lambda_{cr}}{(\gamma_b + \mu_b)\mu_{cr}N_t}, \\ A_5 &= \frac{a_{cqp}p_{cqp}\epsilon_{cq}\Lambda_p}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})\mu_p N_t}, A_6 = \frac{a_{crp}p_{crp}\epsilon_{cr}\Lambda_p}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})\mu_p N_t}, A_7 = \frac{a_{cqp}p_{cqp}\Lambda_p}{\mu_{cq}\mu_p N_t}, A_8 = \frac{a_{crp}p_{crp}\Lambda_p}{\mu_{cr}\mu_p N_t}, \\ A_9 &= \frac{a_{cqb}p_{cqb}\epsilon_{cq}\Lambda_b}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})\mu_b N_t}, A_{10} = \frac{a_{crb}p_{crb}\epsilon_{cr}\Lambda_b}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})\mu_b N_t}, A_{11} = \frac{a_{cqb}p_{cqb}\Lambda_b}{\mu_{cq}\mu_b N_t}, A_{12} = \frac{a_{crb}p_{crb}\Lambda_b}{\mu_{cr}\mu_b N_t} \\ \text{et } A_{13} &= \frac{\beta\Lambda_b}{(\gamma_p + \mu_p)\mu_p N_t} \end{aligned}$$

Etant donné que la matrice K_L comporte des lignes qui sont nulles, alors $K \neq K_L$. Nous allons utiliser la méthode développée par Diekmann et al. [125] pour déterminer K . Ainsi, nous avons

$$K = E' K_L E = -E' T \Sigma^{-1} E$$

Avec

$$E = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Après manipulation, nous obtenons K la matrice de la prochaine génération définie par

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & A_1 & A_2 \\ 0 & 0 & A_3 & A_4 \\ A_5 & A_6 & A_{13} & 0 \\ A_9 & A_{10} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Avant de poursuivre notre travail concernant le calcul des valeurs propres de K , nous allons donner quelques explications sur la matrice de la prochaine génération K . On peut formuler l'opérateur K , la matrice de la prochaine génération «Next Generation Matrix» comme ci-dessous :

$$K = \begin{pmatrix} K_{cqcq} & K_{cqcr} & K_{cqp} & K_{cqb} \\ K_{crcq} & K_{crcr} & K_{crp} & K_{crb} \\ K_{pcq} & K_{pcr} & K_{pp} & K_{pb} \\ K_{bcq} & K_{bcr} & K_{bp} & K_{bb} \end{pmatrix}$$

Où chaque élément K_{ij} représente le nombre secondaire de cas attendus d'hôtes de type i produit par un seul hôte primaire infecté de type j dans une population complètement sensible. Nous avons une transmission direct d'un porc à un autre porc, par contre il n'y a pas de transmission entre oiseaux, ni entre *Culex quinquefasciatus* et ni entre *Culex ruraux*. De plus, il n'y a pas de transmission entre hôtes (d'un porc à un oiseau ou d'un oiseau à un porc) et entre vecteur (d'un *Culex quinquefasciatus* à un *Culex rural* ou d'un *Culex rural* à un *Culex quinquefasciatus*), alors nous pouvons simplifier K comme suit :

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & K_{cqp} & K_{cqb} \\ 0 & 0 & K_{crp} & K_{crb} \\ K_{pcq} & K_{pcr} & K_{pp} & 0 \\ K_{bcq} & K_{bcr} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Nous utilisons la méthode développée dans [126] pour déterminer explicitement les éléments non-nuls de K . Nous rappelons qu'un point d'équilibre sans maladie est un point d'équilibre où il y a absence de l'EJ chez les porcs, les oiseaux, les *Culex quinquefasciatus* et chez les *Culex ruraux*. Nous supposons que toutes les populations sont entièrement susceptibles. Donc nous pouvons introduire un nouvel infecté chez l'un des hôtes ou chez l'un des vecteurs. Supposons que l'on introduit un *Culex quiquefasciatus* infectant dans une population complètement susceptible. Ce *Culex quiquefasciatus* sort du comportement E_{cq} avec une probabilité de survie $\frac{\epsilon_{cq}}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})}$ et entre dans le compartiment I_{cq} où il pourrait infecter un hôte susceptible s'il y a un contact infectieux avec une probabilité d'infection, un nombre de contacts et une durée moyenne de la période infectieuse. Nous avons une probabilité

d'infection p_{cqp} d'un porc par un *Culex quinquefasciatus*, un nombre de contacts infectieux $\frac{a_{cqp}S_p}{N_t}$ des porcs et une durée de survie $\frac{1}{\mu_{cq}}$. Nous trouvons $K_{pcq} = \frac{a_{cqp}p_{cqp}\epsilon_{cq}\Delta p}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})\mu_p N_t}$ le nombre attendu de cas secondaire de porcs infectieux lorsqu'on introduit un *Culex quinquefasciatus* infecté dans une population complètement susceptible avec $\frac{1}{\mu_p}$ la durée de vie d'un porc. De la même façon nous déterminons tous les éléments de K .

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & A_1 & A_2 \\ 0 & 0 & A_3 & A_4 \\ A_5 & A_6 & A_{13} & 0 \\ A_9 & A_{10} & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (11.3)$$

Pour déterminer les valeurs propres de K nous allons calculer $\det(K - \lambda Id_4) = 0$.

$$\det(K - \lambda Id_4) = \begin{vmatrix} -\lambda & 0 & A_1 & A_2 \\ 0 & -\lambda & A_3 & A_4 \\ A_5 & A_6 & A_{13} - \lambda & 0 \\ A_9 & A_{10} & 0 & -\lambda \end{vmatrix}$$

$$= -\lambda \det \begin{pmatrix} -\lambda & A_3 & A_4 \\ A_6 & A_{13} - \lambda & 0 \\ A_{10} & 0 & -\lambda \end{pmatrix} + A_1 \det \begin{pmatrix} 0 & -\lambda & A_4 \\ A_5 & A_6 & 0 \\ A_9 & A_{10} & -\lambda \end{pmatrix} - A_2 \det \begin{pmatrix} 0 & -\lambda & A_3 \\ A_5 & A_6 & A_{13} - \lambda \\ A_9 & A_{10} & 0 \end{pmatrix}$$

$$= \lambda^4 - \lambda^3 A_{13} - \lambda^2 (A_4 A_{10} + A_3 A_6 + A_1 A_5 + A_2 A_9) + \lambda A_{13} (A_2 A_9 + A_4 A_{10}) - (A_1 A_4 A_6 A_9 - A_1 A_4 A_5 A_{10} + A_2 A_3 A_5 A_{10} - A_2 A_3 A_6 A_9)$$

$$\det(K - \lambda Id_4) = 0 \Leftrightarrow \lambda^4 - \lambda^3 A_{13} - \lambda^2 (A_4 A_{10} + A_3 A_6 + A_1 A_5 + A_2 A_9) + \lambda A_{13} (A_2 A_9 + A_4 A_{10}) - (A_1 A_4 A_6 A_9 - A_1 A_4 A_5 A_{10} + A_2 A_3 A_5 A_{10} - A_2 A_3 A_6 A_9) = 0$$

Pour la suite, nous allons faire un changement de variable en posant:

$$\chi = (A_4 A_{10} + A_3 A_6 + A_1 A_5 + A_2 A_9), \quad \zeta = A_{13} (A_2 A_9 + A_4 A_{10}) \quad \text{et} \quad \psi = (A_1 A_4 A_6 A_9 - A_1 A_4 A_5 A_{10} + A_2 A_3 A_5 A_{10} - A_2 A_3 A_6 A_9). \text{ Ainsi, nous obtenons :}$$

$$\lambda^4 - \lambda^3 A_{13} - \lambda^2 \chi + \lambda \zeta - \psi = 0 \quad (Eq 1).$$

Au vu des formules explicites des coefficients A_{13} , χ , ζ et ψ , il n'est pas évident de déterminer les racines de l'équation (Eq 1). Par contre, nous remarquons que si nous faisons l'hypothèse qu'il n'y a pas de transmission directe entre les porcs, ce qui revient à poser $A_{13} = 0$, par conséquent nous obtenons $\zeta = 0$. En remplaçant respectivement A_{13} et ζ par 0 dans (Eq 1), l'équation devient

$$\lambda^4 - \lambda^2 \chi - \psi = 0 \quad (Eq 2).$$

Pour résoudre (Eq 2) nous allons faire à nouveau le changement de variable suivant $\eta = \lambda^2$, ainsi l'équation (Eq 2) devient :

$$\eta^2 - \eta \chi - \psi = 0 \quad (Eq 3).$$

En résolvant l'équation (Eq 3), nous trouvons ces racines définies par :

$$\eta_1 = \frac{\chi - \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2} \text{ et } \eta_2 = \frac{\chi + \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2}.$$

Puis nous résolvons $\eta_1 = \lambda^2$ et $\eta_2 = \lambda^2$. Finalement nous obtenons :

$$\lambda_1 = \sqrt{\frac{\chi - \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2}}, \lambda_2 = -\sqrt{\frac{\chi - \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2}}, \lambda_3 = \sqrt{\frac{\chi + \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2}} \text{ et } \lambda_4 = -\sqrt{\frac{\chi + \sqrt{\chi^2 + 4\psi}}{2}}.$$

En utilisant les résultats de [123–125], nous avons le nombre de reproduction de base $R_0 = \rho(K)$ qui est le rayon spectral de la matrice K i.e. la valeur maximum des valeurs propres de K en module. Par conséquent nous obtenons le nombre de reproduction de base hôtes-vecteurs sans transmission directe entre porcs c'est-à-dire seuls les vecteurs transmettent le virus, défini par :

$$R_{hv} = \sqrt{\frac{1}{2}(\chi + \sqrt{\chi^2 + 4\psi})}.$$

En supposant que nous avons seulement le porc avec une transmission directe comme hôte et un seul type de *Culex* comme vecteur, par exemple le *Culex quinquefasciatus*, nous obtenons ainsi un nombre de reproduction de base avec transmission directe entre porcs et transmission vectorielle qui

est défini par $R_{pcq} = \frac{R_{pp} + \sqrt{R_{pp}^2 + 4R_{pv}^2}}{2}$, avec $R_{pv} = \sqrt{\chi} = \sqrt{A_1 A_5}$ le poids de la transmission vectorielle et $R_{pp} = \frac{\beta}{\gamma_p + \mu_p}$ le poids de la transmission directe entre porcs.

Finalement, nous obtenons le nombre de reproduction de base du modèle générique avec une transmission directe entre les porcs et une transmission vectorielle entre les différents hôtes et vecteurs, défini par :

$$R_0 = \frac{R_{pp} + \sqrt{R_{pp}^2 + 4R_{pv}^2}}{2}.$$

II.4. Stabilité des équilibres

En général, pour un système d'équations différentielles la notion de stabilité est essentielle. Elle est la capacité à se maintenir autour d'un point d'équilibre. Un système est dit stable si son état revient à un état d'équilibre après une perturbation. Un système est globalement stable si son état revient à un état d'équilibre quelle que soit l'amplitude de la perturbation, tandis qu'un système localement stable nous dit que les déplacements doivent se produire dans un voisinage de l'équilibre pour que le système retrouve son état d'équilibre. Pour notre modèle, nous dirons qu'il est globalement stable si son état revient, après une certaine période, à l'état d'équilibre quelle que soit le nombre d'immuns avec les AOMs, ou de sensibles, ou d'infectieux ou de récupérés introduit/retiré dans les différentes populations. Alors que la stabilité locale impose que ce nombre ne soit pas trop important pour pouvoir retrouver l'équilibre. Nous allons montrer la stabilité asymptotique et la stabilité globale de l'équilibre sans maladie, DFE et ceux de l'équilibre endémique EE. Nous travaillons dans un système fermé, alors nous pouvons poser $M_p = N_p - (S_p + I_p + R_p)$. Etant donné que l'Homme ne participe pas à la dynamique de propagation du VEJ nous avons fait le choix de ne pas utiliser les équations S_h et R_h . Ainsi nous obtenons le système d'équations (S II. 4) ci-dessous :

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dS_p}{dt} = \Lambda_p - (a_{cqp}P_{cqp}I_{cq} + a_{crp}P_{crp}I_{cr})\frac{S_p}{N_t} - \mu_p S_p \\
\frac{dI_p}{dt} = (a_{cqp}P_{cqp}I_{cq} + a_{crp}P_{crp}I_{cr})\frac{S_p}{N_t} - (\gamma_p + \mu_p)I_p \\
\frac{dR_p}{dt} = \gamma_p I_p - \mu_p R_p \\
\frac{dS_b}{dt} = \Lambda_b - (a_{cqb}P_{cqb}I_{cq} + a_{crb}P_{crb}I_{cr})\frac{S_b}{N_t} - \mu_b S_b \\
\frac{dI_b}{dt} = (a_{cqb}P_{cqb}I_{cq} + a_{crb}P_{crb}I_{cr})\frac{S_b}{N_t} - (\gamma_b + \mu_b)I_b \\
\frac{dR_b}{dt} = \gamma_b I_b - \mu_b R_b \\
\frac{dS_{cq}}{dt} = \Lambda_{cq} - (a_{cqp}q_{pcq}I_p + a_{cqb}q_{bcq}I_b)\frac{S_{cq}}{N_t} - \mu_{cq}S_{cq} \\
\frac{dE_{cq}}{dt} = (a_{cqp}q_{pcq}I_p + a_{cqb}q_{bcq}I_b)\frac{S_{cq}}{N_t} - (\epsilon_{cq} + \mu_{cq})E_{cq} \\
\frac{dI_{cq}}{dt} = \epsilon_{cq}E_{cq} - \mu_{cq}I_{cq} \\
\frac{dS_{cr}}{dt} = \Lambda_{cr} - (a_{crp}q_{pcr}I_p + a_{crb}q_{bcr}I_b)\frac{S_{cr}}{N_t} - \mu_{cr}S_{cr} \\
\frac{dE_{cr}}{dt} = (a_{crp}q_{pcr}I_p + a_{crb}q_{bcr}I_b)\frac{S_{cr}}{N_t} - (\epsilon_{cr} + \mu_{cr})E_{cr} \\
\frac{dI_{cr}}{dt} = \epsilon_{cr}E_{cr} - \mu_{cr}I_{cr}
\end{array} \right. \quad (S II.4)$$

Nous travaillons dans l'ensemble fermé positivement invariant D_1 défini par :

$$D_1 = \{X \in R_+^{12} | 0 \leq S_p + I_p + R_p \leq N_p, 0 \leq S_b + I_b + R_b \leq N_b, 0 \leq S_{cq} + E_{cq} + I_{cq} \leq N_{cq}, 0 \leq S_{cr} + E_{cr} + I_{cr} \leq N_{cr}\}.$$

Dans le cas où les différentes populations ne présentent pas de maladie (i.e. il y a absence de maladie dans les différentes populations porcine, d'oiseaux, de *Culex quinquefasciatus* et *Culex ruraux*) alors nous avons $I_p = I_b = E_{cq} = E_{cr} = I_{cq} = I_{cr} = 0$. Si nous remplaçons ces valeurs nulles dans le système (S II.4) et nous résolvons le système pour chaque équation égale à zéro nous obtenons l'unique point d'équilibre sans maladie, DFE défini par :

$$(S_p^*, I_p^*, R_p^*, S_b^*, I_b^*, R_b^*, S_{cq}^*, E_{cq}^*, I_{cq}^*, S_{cr}^*, E_{cr}^*, I_{cr}^*) = \left(\frac{\Lambda_p}{\mu_p}, 0, 0, \frac{\Lambda_b}{\mu_b}, 0, 0, \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}}, 0, 0, \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}}, 0, 0 \right).$$

Par contre si la maladie apparaît dans les différentes populations i.e.

$$I_p \neq 0, I_b \neq 0, E_{cq} \neq 0, E_{cr} \neq 0, I_{cq} \neq 0 \text{ et } I_{cr} \neq 0,$$

alors nous avons l'équilibre endémique, EE défini par $(S_p^*, I_p^*, R_p^*, S_b^*, I_b^*, R_b^*, S_{cq}^*, E_{cq}^*, I_{cq}^*, S_{cr}^*, E_{cr}^*, I_{cr}^*)$.

II.4.1. Stabilité locale de l'équilibre sans maladie

La stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie est gouvernée par le nombre de reproduction de base, R_0 [124].

Théorème

L'état d'équilibre sans maladie est localement et asymptotiquement stable lorsque $R_0 < 1$ et instable pour $R_0 > 1$.

Preuve : La stabilité locale de l'équilibre sans maladie DFE est donnée par la matrice jacobienne $J(X)$, qui est la matrice des dérivées partielles du premier ordre du système d'équations (S II. 4) évalué au point DFE, avec $X = (S_p, I_p, R_p, S_b, I_b, R_b, S_{cq}, E_{cq}, I_{cq}, S_{cr}, E_{cr}, I_{cr})$. La matrice jacobienne X évaluée au point d'équilibre DFE est définie par la matrice ci-dessous et elle est notée $J(DFE)$.

$$J(DFE) = \begin{pmatrix} J_1 & J_2 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Avec

$$J_1 = \begin{pmatrix} -\mu_p & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\gamma_p + \mu_p) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_p & -\mu_p & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\gamma_b + \mu_b) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_b & -\mu_b \end{pmatrix},$$

$$J_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{-a_{cqp}p_{cqp}S_p^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{-a_{crp}p_{crp}S_p^*}{N_t} \\ 0 & 0 & \frac{a_{cqp}p_{cqp}S_p^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{a_{crp}p_{crp}S_p^*}{N_t} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{-a_{cqb}p_{cqb}S_b^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{-a_{crb}p_{crb}S_b^*}{N_t} \\ 0 & 0 & \frac{a_{cqb}p_{cqb}S_b^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{a_{crb}p_{crb}S_b^*}{N_t} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$J_3 = \begin{pmatrix} 0 & \frac{-a_{cqp}q_{pcq}S_{cq}^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{-a_{cqb}q_{bcq}S_{cq}^*}{N_t} & 0 \\ 0 & \frac{a_{cqp}q_{pcq}S_{cq}^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{a_{cqb}q_{bcq}S_{cq}^*}{N_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-a_{crp}q_{pcr}S_{cr}^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{-a_{crb}q_{bcr}S_{cr}^*}{N_t} & 0 \\ 0 & \frac{a_{crp}q_{pcr}S_{cr}^*}{N_t} & 0 & 0 & \frac{a_{crb}q_{bcr}S_{cr}^*}{N_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$J_4 = \begin{pmatrix} -\mu_{cq} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon_{cq} & -\mu_{cq} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_{cr} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_{cr} & -\mu_{cr} \end{pmatrix}$$

Pour déterminer les valeurs propres de $J(DEF)$ nous allons calculer $\det(J(DEF) - \lambda Id_{12}) = 0$. La DFE est localement et asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres de la matrice $J(DEF)$ ont chacune une partie réelle négative et instable si la matrice $J(DEF)$ a au moins une valeur propre possédant une partie réelle positive.

$$\det(J(DEF) - \lambda Id_{12}) = 0 \Leftrightarrow (J_1 - \lambda Id_6)(J_4 - \lambda Id_6) - J_2 J_3 = 0$$

Etant donné que le produit $J_2 J_3 = 0$ donc la stabilité de la DFE dépend uniquement des valeurs propres de la matrice J_1 et de la matrice J_4 . Il est facile de voir que toutes les valeurs propres de la matrice J_1 et de la matrice J_4 sont toutes négatives alors on peut déduire que l'état d'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable.

II.4.2. Stabilité globale de l'équilibre sans maladie

Nous allons analyser la stabilité globale du point d'équilibre sans maladie DFE du système (S II. 4).

Théorème

Si $R_0 \leq 1$ alors le DFE est globalement asymptotiquement stable.

Preuve : Pour démontrer que le DFE est globalement asymptotiquement stable nous allons utiliser le Théorème 4.3 de Kamgang et Sallet [127], qui établit la stabilité globale des systèmes épidémiologiques. Pour cela nous devons montrer que le système (S II. 4) vérifie les 5 conditions (H1-H5) du Théorème 4.3 de Kamgang et Sallet [127]. Nous pouvons récrire le système (S II. 4) sous la forme :

$$\dot{X} = A(X) + b(X) \Leftrightarrow \begin{cases} \dot{X}_1 = A_1(X)(X_1 - X_1^*) + A_{12}(X)X_2 \\ \dot{X}_2 = A_2(X)X_2 \end{cases} \quad (S II. 42)$$

Le système (S II. 42) est défini pour les valeurs de l'ensemble des variables d'états $X = (X_1, X_2)$ incluses dans le cône non-négatif de R_+^{12} . Pour le système d'équations (S II. 4), $X_1 = (S_p, R_p, S_b, R_b, S_{cq}, S_{cr})$ représente les compartiments des sains et des rétablis, $X_2 = (I_p, I_b, E_{cq}, I_{cq}, E_{cr}, I_{cr})$ représente les compartiments des infectés et des infectieux. Le système (S II. 4) est défini sur D_1 un compact positivement invariant sur R_+^{12} (c'est-à-dire toute trajectoire du système qui part d'un état initial dans D_1 reste dans R_+^{12} pour tout $t \geq 0$), alors le système est dissipatif sur D_1 . Nous exprimons le sous-système $\dot{X}_1 = A_1(X_1, 0)(X_1 - X_1^*)$

$$\dot{X}_1 = A_1(X_1, 0)(X_1 - X_1^*) = \begin{cases} \dot{S}_p = \Lambda_p - \mu_p S_p \\ \dot{R}_p = -\mu_p R_p \\ \dot{S}_b = \Lambda_b - \mu_b S_b \\ \dot{R}_b = -\mu_b R_b \\ \dot{S}_{cq} = \Lambda_{cq} - \mu_{cq} S_{cq} \\ \dot{S}_{cr} = \Lambda_{cr} - \mu_{cr} S_{cr} \end{cases} \quad (S II. 43)$$

Soient

$$A_1 = \begin{pmatrix} \Lambda_p - \mu_p & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_p & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Lambda_b - \mu_b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \Lambda_{cq} - \mu_{cq} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \Lambda_{cr} - \mu_{cr} \end{pmatrix}$$

$$A_2 = \begin{pmatrix} -(\gamma_p + \mu_p) & 0 & 0 & \frac{a_{cqp}p_{cqp}S_p}{N_t} & 0 & \frac{a_{crp}p_{crp}S_p}{N_t} \\ 0 & -(\gamma_b + \mu_b) & 0 & \frac{a_{cqb}p_{cqb}S_b}{N_t} & 0 & \frac{a_{crb}p_{crb}S_b}{N_t} \\ \frac{a_{cqp}q_{pcq}S_{cq}}{N_t} & \frac{a_{cqb}q_{bcq}S_{cq}}{N_t} & -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \epsilon_{cq} & -\mu_{cq} & 0 & 0 \\ \frac{a_{crp}q_{pcr}S_{cr}}{N_t} & \frac{a_{crb}q_{bcr}S_{cr}}{N_t} & 0 & 0 & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_{cr} & -\mu_{cr} \end{pmatrix}$$

$\forall X \in R_+^6$, la matrice A_2 est une matrice de Metzler i.e. tous les termes extra-diagonaux de la matrice A_2 sont positifs ($A_2 = a_{ij} \in M_n(R), a_{ij} > 0, i \neq j$).

(H1) : Le système (S II. 4) est défini sur D_1 un compact positivement invariant sur R_+^{12} , alors le système est dissipatif sur D_1 . (H1) est vérifiée.

(H2) : Le système (S II. 43) est linéaire et globalement asymptotiquement stable au point d'équilibre $\left(\frac{\Lambda_p}{\mu_p}, 0, \frac{\Lambda_b}{\mu_b}, 0, \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}}, \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}}\right)$ qui correspond au DFE, ce qui satisfait l'hypothèse (H2).

(H3) : A_2 est une matrice Metzler. Si le graphe associé à A_2 est fortement connexe, alors A_2 est irréductible. Un graphe G_n est un ensemble de n sommets et un ensemble d'arcs (arrêtes) dirigés reliant un sommet à un sommet. Un graphe G non orienté est dit connexe s'il y a une chaîne entre n'importe quelle paire de sommets distincts du graphe et un graphe orienté est dit connexe si deux sommets distincts sont reliés par un chemin orienté. Un graphe G orienté est fortement connexe si deux sommets distincts sont reliés par un chemin orienté. Le graphe orienté $G(E)$ associé à une matrice E de $n \times n$ est un graphe orienté de n sommets tel qu'il existe une arrête (j, k) allant de j à k si et seulement si $e_{jk} \neq 0$ [128,129]. Nous avons la propriété suivante :

Propriété

La matrice E est irréductible si et seulement si $G(E)$ est fortement connexe.

Nous obtenons ainsi que A_2 est une matrice de Metzler et irréductible, alors (H3) est vérifiée.

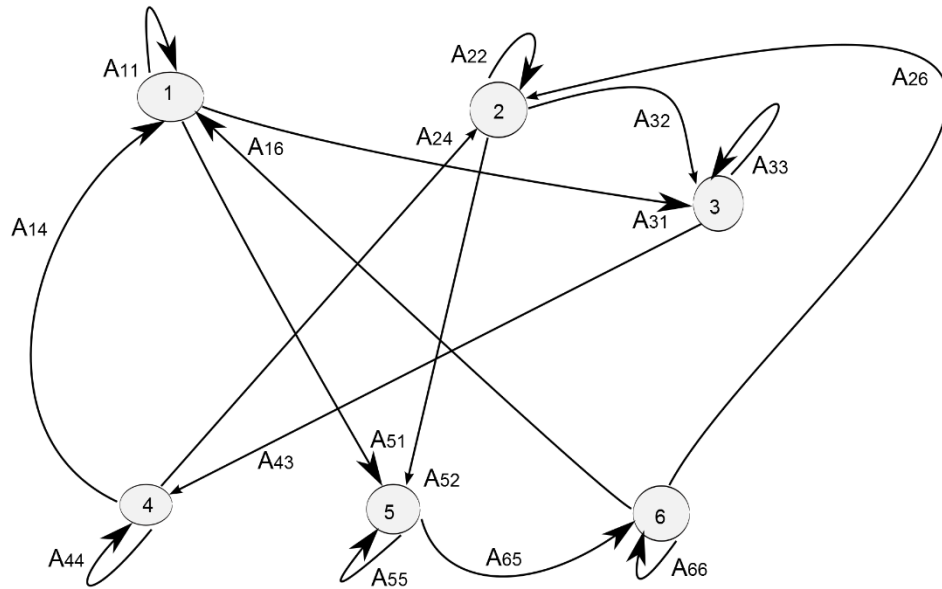


Figure 4 : Graphe associé à la matrice A_2

(H4) : Il existe une matrice maximale de la matrice A_2 réalisable dans le domaine D_1 si

$S_p = \frac{\Lambda_p}{\mu_p}, S_b = \frac{\Lambda_b}{\mu_b}, S_{cq} = \frac{\Lambda_{cq}}{\mu_{cq}}, S_{cr} = \frac{\Lambda_{cr}}{\mu_{cr}}$, ce qui correspondant au DFE.

La matrice maximale de A_2 est définie par J_2 .

$$J_2 = \begin{pmatrix} -(\gamma_p + \mu_p) & 0 & 0 & \frac{a_{cqp}p_{cqp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} & 0 & \frac{a_{crp}p_{crp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} \\ 0 & -(\gamma_b + \mu_b) & 0 & \frac{a_{cqb}p_{cqb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} & 0 & \frac{a_{crb}p_{crb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} \\ \frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq} N_t} & \frac{a_{cqb}q_{bcq}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq} N_t} & -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \epsilon_{cq} & -\mu_{cq} & 0 & 0 \\ \frac{a_{crp}q_{pcr}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr} N_t} & \frac{a_{crb}q_{bcr}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr} N_t} & 0 & 0 & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_{cr} & -\mu_{cr} \end{pmatrix}$$

$J_2 = A_2(X_1^*, 0) \forall X \in D_1$, alors l'hypothèse (H4) est satisfaite

(H5) : L'hypothèse (H5) est définie si $\alpha(J_2) \leq 0$.

Nous pouvons réécrire J_2 sous la forme d'une matrice de bloc 3×3 .

$$J_2 = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

Avec

$$A = \begin{pmatrix} -(\gamma_p + \mu_p) & 0 & 0 \\ 0 & -(\gamma_b + \mu_b) & 0 \\ \frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq} N_t} & \frac{a_{cqb}q_{bcq}\Lambda_{cq}}{\mu_{cq} N_t} & -(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} \frac{a_{cqp}p_{cqp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} & 0 & \frac{a_{crp}p_{crp}\Lambda_p}{\mu_p N_t} \\ \frac{a_{cqb}p_{cqb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} & 0 & \frac{a_{crb}p_{crb}\Lambda_b}{\mu_b N_t} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \epsilon_{cq} \\ \frac{a_{crp}q_{pcr}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr} N_t} & \frac{a_{crb}q_{bcr}\Lambda_{cr}}{\mu_{cr} N_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, D = \begin{pmatrix} -\mu_{cq} & 0 & 0 \\ 0 & -(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) & 0 \\ 0 & \epsilon_{cr} & -\mu_{cr} \end{pmatrix}$$

A est une matrice de Metzler. La condition $\alpha(J_2) \leq 0$ est équivalent à $\alpha(CA^{-1}BD^{-1}) \leq 0$.

$$A^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{(\gamma_p + \mu_p)} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{(\gamma_b + \mu_b)} & 0 \\ -\frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})(\gamma_p + \mu_p)\mu_{cq} N_t} & -\frac{a_{cqb}q_{bcq}\Lambda_{cq}}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})(\gamma_b + \mu_b)\mu_{cq} N_t} & -\frac{1}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})} \end{pmatrix}$$

$$D^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\mu_{cq}} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})} & 0 \\ 0 & -\frac{\epsilon_{cr}}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})} & -\frac{1}{\mu_{cr}} \end{pmatrix}$$

Nous posons:

$$A^{-1} = \begin{pmatrix} a_1 & 0 & 0 \\ 0 & a_2 & 0 \\ a_3 & a_4 & a_5 \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} b_1 & 0 & b_2 \\ b_3 & 0 & b_4 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & c_1 \\ c_2 & c_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, D^{-1} = \begin{pmatrix} d_1 & 0 & 0 \\ 0 & d_2 & 0 \\ 0 & d_3 & d_4 \end{pmatrix}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} CA^{-1}BD^{-1} &= \begin{pmatrix} c_1a_3b_1d_1 + c_1a_4b_3d_1 & c_1a_3b_2d_3 + c_1a_4b_4d_3 & c_1a_3b_2d_4 + c_1a_4b_4d_4 \\ c_2a_1b_1d_1 + c_3a_2b_3d_1 & c_2a_1b_2d_3 + c_3a_2b_4d_3 & c_2a_1b_2d_4 + c_3a_2b_4d_4 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} n_1 & n_2 & n_3 \\ n_4 & n_5 & n_6 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

La relation $\alpha(CA^{-1}BD^{-1}) \leq 0 \Leftrightarrow \rho(CA^{-1}BD^{-1}) \leq 1$, ce qui est équivalent à

$\sqrt{\frac{(n_1+n_5)+\sqrt{(n_1+n_5)^2+4(n_2n_4-n_1n_5)}}{2}} \leq 1$, alors nous avons $R_0 < 1$. L'hypothèse (H5) est ainsi vérifiée.

Les 5 hypothèses du théorème 4.3 de Kamgang et Sallet [127] sont satisfaites, nous pouvons conclure que le DFE est globalement asymptotiquement stable si $R_0 < 1$.

II.4.3. Stabilité de l'équilibre endémique

Nous allons analyser la stabilité globale du point d'équilibre endémique EE du système (S II. 4).

Théorème :

Si $R_0 \leq 1$ le DFE est globalement stable : la maladie disparaît. Si $R_0 > 1$ la maladie est endémique.

Le système (S II. 4) n'admet pas d'équilibre endémique si $R_0 < 1$, par contre un unique point d'équilibre endémique existe si $R_0 > 1$. Soit l'équilibre endémique EE défini par $(S_p^*, I_p^*, R_p^*, S_b^*, I_b^*, R_b^*, S_{cq}^*, E_{cq}^*, I_{cq}^*, S_{cr}^*, E_{cr}^*, I_{cr}^*)$, tous les éléments de l'EE sont positifs. Pour déterminer EE nous allons poser que toutes les équations du système (S II. 4) sont nulles. Nous faisons le changement de variables suivant :

$$m_1 = \frac{a_{cqp}P_{cqp}}{N_t}, m_2 = \frac{a_{crp}P_{crp}}{N_t}, m_3 = \frac{a_{cqb}P_{cqb}}{N_t}, m_4 = \frac{a_{crb}P_{crb}}{N_t}, m_5 = \frac{a_{cqp}q_{pcq}}{N_t}, m_6 = \frac{a_{cqb}q_{bcq}}{N_t},$$

$$m_7 = \frac{a_{crp}q_{pcr}}{N_t} \text{ et } m_8 = \frac{a_{crb}q_{bcr}}{N_t}. \text{ Ainsi, nous obtenons le système d'équations ci-dessous :}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \Lambda_p - (m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr}) S_p - \mu_p S_p = 0 \\ (m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr}) S_p - (\gamma_p + \mu_p) I_p = 0 \\ \gamma_p I_p - \mu_p R_p = 0 \\ \Lambda_b - (m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr}) S_b - \mu_b S_b = 0 \\ (m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr}) S_b - (\gamma_b + \mu_b) I_b = 0 \\ \gamma_b I_b - \mu_b R_b = 0 \\ \Lambda_{cq} - (m_5 I_p + m_6 I_b) S_{cq} - \mu_{cq} S_{cq} = 0 \\ (m_5 I_p + m_6 I_b) S_{cq} - (\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) E_{cq} = 0 \\ \epsilon_{cq} E_{cq} - \mu_{cq} I_{cq} = 0 \\ \Lambda_{cr} - (m_7 I_p + m_8 I_b) S_{cr} - \mu_{cr} S_{cr} = 0 \\ (m_7 I_p + m_8 I_b) S_{cr} - (\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) E_{cr} = 0 \\ \epsilon_{cr} E_{cr} - \mu_{cr} I_{cr} = 0 \end{array} \right. \quad (S II. 43)$$

Vu la complexité du système (S II. 43), nous n'allons pas chercher à déterminer une formule explicite du point d'équilibre endémique EE. Déterminer un point d'équilibre endémique est souvent très difficile à réaliser lorsque la taille du système épidémiologique est grande. Toutefois, pour prouver l'existence d'un unique point d'équilibre endémique, nous pouvons reformuler les équations non-linéaires du système (S II. 43) comme un point fixe et utiliser le théorème 2.1 de Hethcote et de Thieme dans [130]. Pour cela nous allons résoudre le système (S II. 43). Après des manipulations algébriques de ce système nous obtenons :

$$S_p^* = \frac{\Lambda_p}{m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr} + \mu_p}, I_p^* = \frac{(m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr}) \Lambda_p}{(m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr} + \mu_p)(\gamma_p + \mu_p)}, R_p^* = \frac{\gamma_p (m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr}) \Lambda_p}{\mu_p (m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr} + \mu_p)(\gamma_p + \mu_p)}$$

$$S_b^* = \frac{\Lambda_b}{m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr} + \mu_b}, I_b^* = \frac{(m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr}) \Lambda_b}{(m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr} + \mu_b)(\gamma_b + \mu_b)}, R_b^* = \frac{\gamma_b (m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr}) \Lambda_b}{\mu_b (m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr} + \mu_b)(\gamma_b + \mu_b)}$$

$$S_{cq}^* = \frac{\Lambda_{cq}}{m_5 I_p + m_6 I_b + \mu_{cq}}, E_{cq}^* = \frac{(m_5 I_p + m_6 I_b) \Lambda_{cq}}{(m_5 I_p + m_6 I_b + \mu_{cq})(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})}, I_{cq}^* = \frac{\epsilon_{cq} (m_5 I_p + m_6 I_b) \Lambda_{cq}}{\mu_{cq} (m_5 I_p + m_6 I_b + \mu_{cq})(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})}$$

$$S_{cr}^* = \frac{\Lambda_{cr}}{m_7 I_p + m_8 I_b + \mu_{cr}}, E_{cr}^* = \frac{(m_7 I_p + m_8 I_b) \Lambda_{cr}}{(m_7 I_p + m_8 I_b + \mu_{cr})(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})}, I_{cr}^* = \frac{\epsilon_{cr} (m_7 I_p + m_8 I_b) \Lambda_{cr}}{\mu_{cr} (m_7 I_p + m_8 I_b + \mu_{cr})(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})}$$

Nous posons $c_1 = \frac{\Lambda_p}{(\gamma_p + \mu_p)}$, $c_2 = \frac{\Lambda_b}{(\gamma_b + \mu_b)}$, $c_3 = \frac{\Lambda_{cq} \epsilon_{cq}}{(\epsilon_{cq} + \mu_{cq}) \mu_{cq}}$, $c_4 = \frac{\Lambda_{cr} \epsilon_{cr}}{(\epsilon_{cr} + \mu_{cr}) \mu_{cr}}$.

Nous obtenons

$$I_p^* = \frac{(m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr}) c_1}{(m_1 I_{cq} + m_2 I_{cr} + \mu_p)}$$

$$I_b^* = \frac{(m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr}) c_2}{(m_3 I_{cq} + m_4 I_{cr} + \mu_b)}$$

$$I_{cr}^* = \frac{(m_7 I_p + m_8 I_b) c_4}{(m_7 I_p + m_8 I_b + \mu_{cr})}$$

Si nous arrivons à montrer que $\rho(F'(0)) > 1$ alors nous pourrons déduire l'existence d'un unique positif point fixe [130]. Nous allons poser

$$F'(0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & F'_1 & F'_2 \\ 0 & 0 & F'_3 & F'_4 \\ F'_5 & F'_6 & 0 & 0 \\ F'_7 & F'_8 & 0 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{m_1 c_1}{\mu_p} & \frac{m_2 c_1}{\mu_p} \\ 0 & 0 & \frac{m_3 c_2}{\mu_b} & \frac{m_4 c_2}{\mu_b} \\ \frac{m_5 c_3}{\mu_{cq}} & \frac{m_6 c_3}{\mu_{cq}} & 0 & 0 \\ \frac{m_7 c_4}{\mu_{cr}} & \frac{m_8 c_4}{\mu_{cr}} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

44

$$\zeta = F'_1 F'_5 + F'_2 F'_7 + F'_3 F'_6 + F'_4 F'_8$$

Et

$$\xi = F'_2 F'_3 F'_5 F'_8 - F'_1 F'_4 F'_5 F'_8 + F'_1 F'_4 F'_6 F'_7 - F'_2 F'_3 F'_6 F'_7$$

Finalement nous obtenons $\rho(F'(0)) = R_0$, et $\rho(F'(0)) > 1$ si et seulement si $R_0 > 1$. Ainsi nous avons l'existence d'un unique point fixe positif si et seulement si le nombre de reproduction de base $R_0 > 1$.

II.5. Nombre de reproduction type T

Pour une maladie infectieuse transmise au moins entre deux différents hôtes, le concept de R_0 défini par l'approche de la prochaine génération serait un mauvais indicateur lorsqu'un contrôle est dirigé sur un type d'hôte spécifique afin d'éradiquer la maladie dans toute la population des types hôtes [131]. Roberts et Heesterbeek ont développé une méthode pour déterminer le nombre de reproduction spécifique à chaque type d'hôte appelé «nombre de reproduction type T » [131]. Par exemple, le nombre de reproduction type A est le nombre d'individus infectés de type A , généré par un seul individu infecté de type A dans une population complètement sensible soit directement ou indirectement. Les deux quantités R_0 et T coïncident pour des populations homogènes. Le nombre de reproduction type permet d'identifier le réservoir d'infection parmi les types d'hôtes. Etant donné qu'il est coûteux voir très difficile de contrôler le VEJ à travers tous les hôtes et vecteurs, il serait intéressant d'évaluer s'il est possible de prévenir ou de contrôler l'EJ par l'intermédiaire de l'un de ceux-ci. Nous avons cinq types de population d'indice p pour les porcs, b pour les oiseaux, cq pour les *Culex quinquefasciatus*, cr pour les *Culex ruraux* et h pour l'Homme. L'Homme ne participe pas à la propagation du virus, par conséquent le nombre de reproduction type Homme vaut 0. Nous allons utiliser la méthode développée dans [131] pour déterminer le nombre de reproduction type T pour chaque type d'hôtes et de vecteurs défini par : T_p le nombre de reproduction type porcs, T_b le nombre de reproduction type oiseaux, T_{cq} le nombre de reproduction type *Culex quinquefasciatus* et T_{cr} le nombre de reproduction type *Culex ruraux*. $\forall l = p, b, cq, cr$ nous avons :

$$T_l = E'_l K (I - (I - P_l) K)^{-1} E_l$$

Soient K la matrice prochaine génération définie par (II.3), E'_l la transposée du vecteur E_l et $I = I_{n \times n}$. Dans notre modèle (S1), nous avons deux hôtes à travers lesquels les deux vecteurs peuvent s'infecter, donc $n = 4$. Comme nous voulons déterminer s'il est possible de prévenir ou de contrôler l'EJ à travers un seul hôte à la fois, alors $l = 1$.

$$P_p = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, P_b = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, P_{cq} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$P_{cr} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, I = Id_4 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & A_1 & A_2 \\ 0 & 0 & A_3 & A_4 \\ A_5 & A_6 & A_{13} & 0 \\ A_9 & A_{10} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$E_p = (1,0,0,0), E_b = (0,1,0,0), E_{cq} = (0,0,1,0), E_{cr} = (0,0,0,1)$$

Après des manipulations algébriques nous obtenons les formules explicites des différents nombres de reproduction type définies ci-dessous :

$$T_{cq} = A_1 A_5 + A_2 A_9 + \frac{(A_1 A_6 + A_2 A_{10})(A_3 A_5 + A_4 A_9)}{1 - (A_3 A_6 + A_4 A_{10})}, \text{ et } \rho((I - P_{cq})K) = \sqrt{A_3 A_6 + A_4 A_{10}}$$

$$T_{cr} = A_3 A_6 + A_4 A_{10} + \frac{(A_3 A_5 + A_4 A_9)(A_1 A_6 + A_2 A_{10})}{1 - (A_1 A_5 + A_2 A_9)}, \text{ et } \rho((I - P_{cr})K) = \sqrt{A_1 A_5 + A_2 A_9}$$

$$T_p = A_1 A_5 + A_3 A_6 + \frac{(A_2 A_5 + A_4 A_6)(A_1 A_9 + A_3 A_{10})}{1 - (A_4 A_{10} + A_2 A_9)}, \text{ et } \rho((I - P_p)K) = \sqrt{A_4 A_{10} + A_2 A_9}$$

$$T_b = A_2 A_9 + A_4 A_{10} + \frac{(A_1 A_9 + A_3 A_{10})(A_2 A_5 + A_4 A_6)}{1 - (A_1 A_5 + A_3 A_6)}, \text{ et } \rho((I - P_b)K) = \sqrt{A_1 A_5 + A_3 A_6}$$

Nous rappelons que $A_1 = \frac{a_{cqp}q_{pcq}\Lambda_{cq}}{(\gamma_p + \mu_p)\mu_{cq}N_t}$,

$$A_2 = \frac{a_{cqb}q_{cqb}\Lambda_{cq}}{(\gamma_b + \mu_b)\mu_{cq}N_t}, A_3 = \frac{a_{crp}q_{crp}\Lambda_{cr}}{(\gamma_p + \mu_p)\mu_{cr}N_t}, A_4 = \frac{a_{crb}q_{crb}\Lambda_{cr}}{(\gamma_b + \mu_b)\mu_{cr}N_t}, A_5 = \frac{a_{cqp}p_{cqp}\epsilon_{cq}\Lambda_p}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})\mu_p N_t},$$

$$A_6 = \frac{a_{crp}p_{crp}\epsilon_{cr}\Lambda_p}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})\mu_p N_t}, A_9 = \frac{a_{cqb}p_{cqb}\epsilon_{cq}\Lambda_b}{\mu_{cq}(\epsilon_{cq} + \mu_{cq})\mu_b N_t}, A_{10} = \frac{a_{crb}p_{crb}\epsilon_{cr}\Lambda_b}{\mu_{cr}(\epsilon_{cr} + \mu_{cr})\mu_b N_t}.$$

Un autre réservoir hôte différent du type l existe si $\rho((I - P_l)K) \geq 1$ i.e. la maladie peut se propager à travers un autre hôte différent de l'hôte type l [131]. T_l est bien défini si $[\rho((I - P_l)K)]^2 \neq 1$. Si $T_l < 1$ alors $R_0 < 1$, dans ce cas réduire T_l en dessous de 1 est suffisant pour réduire R_0 en dessous de 1 en appliquant un contrôle sur l'hôte de type l [131].

II.6. Lutte - contrôle

Une stratégie de lutte contre la dynamique de transmission du VEJ pourrait être la protection des hôtes par la vaccination ou la lutte anti-vectorielle. Nous rappelons que $l = p, b, cq, cr$

- Si dans une zone $\rho((I - P_l)K) \geq 1$, alors le VEJ se propage à travers d'autres hôtes et vecteurs différents du type l . Dans ce cas si nous voulons contrôler la propagation du virus dans cette zone, il faudrait contrôler les hôtes et les vecteurs différents du type l pour lesquels $\rho((I - P)K) < 1$.
- Si dans une zone $\rho((I - P_l)K) < 1$, alors le VEJ se propage seulement à travers l'hôte ou le vecteur de type l pour lequel $\rho((I - P_l)K) < 1$. Dans ce cas, si nous voulons contrôler la propagation du virus dans cette zone, il faudrait contrôler l'hôte ou le vecteur de type l pour lequel $\rho((I - P_l)K) < 1$.

Si nous arrivons à contrôler les hôtes de type l pour lesquels $\rho((I - P_l)K) < 1$ nous pourrions contrôler la dynamique de propagation du VEJ.

Comme nous l'avons dit une stratégie de contrôle pourrait être la vaccination des hôtes et des luttes anti-vectorielle, ainsi en agissant sur la dynamique de propagation du virus chez les porcs, les oiseaux et les vecteurs nous agissons indirectement sur la dynamique de transmission à l'Homme.

II.7. Conclusion

Dans cette partie, nous avons développé un modèle mathématique générique qui décrit la dynamique de transmission du VEJ en tenant compte des principaux hôtes et vecteurs du virus : les porcs, une population d'oiseaux, les *Culex quinquefasciatus*, les *Culex ruraux* et l'Homme. Nous avons divisé les populations des porcs et des oiseaux en deux groupes, puis nous avons divisé la population porcine en quatre classes : les porcelets avec les anticorps d'origines maternelles, les porcs sensibles, les porcs infectieux et les porcs rétablis, et nous avons divisé la population des oiseaux en trois classes : les oiseaux sensibles, les oiseaux infectieux et les oiseaux rétablis. Nous avons divisé la population de moustiques en deux groupes : les *Culex quinquefasciatus* et les *Culex ruraux*, puis nous avons divisé chacun des deux groupes en trois classes : la classe des sensibles, la classe des latents et la classe des infectieux. Quant à la population humaine, nous l'avons divisé en deux classes : les humains sensibles et les humains rétablis. Nous avons montré que le modèle est bien posé de façon mathématique et épidémiologique et nous avons montré l'existence d'une solution maximale. Ensuite, nous avons montré les conditions qui garantissent que le point d'équilibre sans maladie (DFE) soit localement asymptotiquement stable et globalement asymptotiquement stable. Nous avons montré les conditions qui garantissent l'existence d'un point d'équilibre endémique (EE). Vu la complexité du modèle nous n'avons pas déterminé une formule explicite du EE. Nous avons déterminé une formule explicite du nombre de reproduction de base R_0 et des différents nombres de reproduction type T . En se basant sur R_0 nous devons diriger simultanément le contrôle sur l'ensemble des populations d'hôtes et de vecteurs, ce qui serait trop coûteux et très difficile à mettre en place pour contrôler l'EJ. Par contre en se basant sur les différents T nous allons diriger le contrôle sur une sous population spécifique d'hôtes ou de vecteurs pour essayer de contrôler la dynamique de transmission du VEJ. Un contrôle dirigé seulement sur l'Homme (cul-de-sac épidémiologique) ne permettrait pas d'éradiquer l'EJ. Ainsi, il est essentiel d'identifier l'hôte ou le vecteur sur lequel se focaliser pour contrôler ou éradiquer l'EJ. Nous avons montré dans une zone spécifique à quel hôte ou vecteur se focaliser pour contrôler l'EJ. Pour la suite de notre travail, ce modèle générique sera adapté pour répondre aux questions que nous nous sommes posés dans cette thèse.

Partie II

Estimation de paramètres de transmission et évaluation de l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel au Cambodge

Cette partie est consacrée à paramétrer deux modèles épidémiologiques d'EJ chez les porcs et à l'évaluation de l'importance d'une transmission directe entre porcs en milieu naturel. Pour cela, nous avons adapté à partir du modèle générique deux modèles de transmission de l'EJ intégrant la transmission vectorielle seulement ou une combinaison de la transmission vectorielle et directe. Nous avons ajusté les deux modèles à deux ensembles de données sérologiques collectées longitudinalement à partir de deux cohortes de porcs suivi pendant deux périodes de quatre mois dans une ferme situé dans la périphérie de Phnom-Penh au Cambodge et à un ensemble de données sérologiques transversale recueillies sur 505 porcs provenant dans huit provinces au Cambodge. Nous avons utilisé les méthodes de Monte-Carlo par Chaînes de Markov (« Markov Chain Monte Carlo (MCMC) ») et la méthode des moindres carrés pour faire une estimation de paramètres et déterminer le modèle qui explique le mieux les données. Ensuite, nous avons évalué l'importance d'une transmission directe entre porcs en milieu naturel.

Cette partie a fait l'objet d'une publication dans le journal Plos One. Elle a également fait l'objet d'une communication orale au congrès international (ModAH, 2017) à Nantes, France et au congrès international (Vectoland meeting, 2016) à Phnom Penh, Cambodge.

Chapitre 1

Dans quelle mesure la transmission directe entre porcs contribue-t-elle à la circulation du virus de l'encéphalite Japonaise? Une approche par modélisation au Cambodge

1. Résumé de l'article

L'encéphalite japonaise (EJ) est la principale cause d'encéphalite humaine en Asie et dans le Pacifique, on estime que plus de 3 milliards de personnes vivent dans 24 pays endémiques des régions de l'OMS de l'Asie du sud-est et du Pacifique occidental. Ce qui représente une population de plus de trois milliards de personnes exposées aux risques. Chez l'Homme, la plus part des cas par le VEJ sont bénins ou asymptomatiques, mais dans quelques rares cas la maladie peut être grave, parfois elle peut conduire à la mort. Endémique au Cambodge, le taux d'incidence des cas cliniques déclarés a été estimé à 11,1 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en 2007. L'EJ est également fortement endémique chez la population porcine, avec 95% des porcs de plus de 6 mois séropositifs lors des tests d'IgG ELISA et d'inhibition de l'hémagglutination en 2006 et 2007 sur des porcs provenant dans 8 provinces au Cambodge. Les oiseaux sauvages sont les hôtes réservoirs, les porcs sont les hôtes amplificateurs et l'Homme est un hôte cul-de-sac épidémiologique, il peut contracter l'EJ suite aux piquûres de moustiques mais à son tour il ne peut pas transmettre le VEJ. Par conséquent, la vaccination chez l'Homme ne peut pas permettre l'éradication de l'EJ. Le VEJ a toujours été considéré transmis uniquement par des moustiques, principalement du genre *Culex*. Mais en 2016, des chercheurs Suisses ont démontré expérimentalement que le virus pouvait se propager par contact direct entre porcs. Toutefois l'existence et le rôle d'une transmission directe entre porcs dans le cycle épidémiologique naturel de l'EJ restent inconnus. Pour évaluer si la transmission entre porcs par contact direct pourrait avoir lieu dans les fermes au Cambodge, nous avons construit deux modèles de l'EJ intégrant la transmission vectorielle seulement ou une combinaison de la transmission vectorielle et directe en considérant seulement la population porcine comme hôte. Ensuite, nous avons testé la capacité des deux modèles à reproduire les observations existantes de l'EJ chez les porcs en utilisant l'approche des moindres carrés.

La dynamique de transmission du VEJ est complexe et mal connue. A ce jour, peu de modèle mathématiques d'EJ ont été développé. Par conséquent, nous avons développé deux modèles déterministes pour répondre aux questions que nous nous sommes posées dans cet article. Ces modèles décrivent la dynamique de propagation du VEJ chez les porcs.

Nous avons utilisé la méthode MCMC pour estimer les paramètres. Nous avons paramétré les deux modèles avec deux types de données sérologiques, une longitudinale et l'autre transversale ; toutes recueillies sur des porcs au Cambodge. Les données longitudinales ont été obtenues à partir deux cohortes de porcs qui ont été suivies pendant deux périodes de quatre mois dans une ferme située dans la périphérie de Phnom-Penh au Cambodge. L'ensemble des données sérologiques transversales ont été recueillis sur 505 porcs provenant dans huit différentes provinces au Cambodge, reflétant ainsi la dynamique de transmission de l'EJ chez les porcs dans toutes les régions géographiques du pays.

Nous avons utilisé la méthode des moindres carrées pour déterminer le modèle qui explique le mieux les jeux de données.

L'analyse de sensibilité (AS) permet de classer les paramètres d'un modèle en fonction de l'effet de leur valeur sur des sorties du modèle, ainsi elle permet de déterminer quels sont les facteurs d'entrées d'un modèle qui contribuent le plus à une quantité d'intérêt calculée à l'aide de ce modèle, quels sont ceux qui n'ont pas d'influence et quels sont ceux qui interagissent au sein du modèle. Lorsqu'un paramètre est influent, les processus qu'il résume sont importants en ce qui concerne la dynamique du modèle. Nous avons réalisé une AS sur le nombre de reproduction de base R_0 et sur le nombre maximum des prévalences I_{pmax} des deux modèles pour identifier les paramètres clés des deux modèles, ainsi ces paramètres pourront potentiellement servir de paramètres de contrôle. La transmission initiale de la maladie est directement liée au R_0 , la prévalence de la maladie est directement liée au point d'équilibre endémique, en particulier à l'amplitude d' I_{pmax} . Nous avons réalisé une AS du R_0 et d' I_{pmax} en utilisant une méthode basée sur l'analyse de variance (ANOVA). L'AS donne une estimation de la contribution de chaque paramètre et de ses interactions sur la variance de R_0 et I_{pmax} . Nous avons classé les paramètres du plus influent au moins influent. Ces paramètres représentent des points de contrôle potentiels du système biologique. Il arrive que nous soyons incapables d'agir sur les paramètres biologiques, par contre lorsqu'il est possible d'agir sur ces paramètres, diriger un contrôle sur ceux-ci pourrait permettre de contrôler la dynamique de transmission de l'EJ ou éradiquer l'EJ dans les populations respectives.

Pour quantifier la contribution relative de la transmission directe en milieu naturel c'est-à-dire dans les fermes, nous avons décomposé R_0 en deux composantes : une composante pour la transmission directe entre porcs et une composante pour la transmission vectorielle. Ensuite, nous avons utilisé les valeurs des paramètres pour calculer la part de la transmission directe et vectorielle dans le meilleur modèle, le modèle qui explique le mieux les données sérologiques.

Avec les données sérologiques de porcs utilisées dans cette étude nos résultats montrent l'existence d'une transmission directe entre porcs. Par conséquent, la transmission directe entre porcs pourrait contribuer à la dynamique de transmission du VEJ dans le contexte Cambodgien. Toutefois, elle ne pourrait pas soutenir à elle seule une épidémie. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres contextes éco-climatiques, en particulier dans les zones tempérées où la transmission directe entre porcs pourrait faciliter la persistance du VEJ pendant les saisons froides lorsqu'il n'y a pas ou lorsqu'il y'a peu de moustiques.

2. Article 1

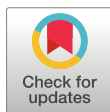
RESEARCH ARTICLE

How much does direct transmission between pigs contribute to Japanese Encephalitis virus circulation? A modelling approach in Cambodia

Alpha Oumar II Diallo^{1,2,3}, Véronique Chevalier^{1,2,3*}, Julien Cappelle^{1,2,4}, Veasna Duong⁵, Didier Fontenille⁶, Raphaël Duboz^{1,2,3}

1 CIRAD, UMR ASTRE, Phnom Penh, Cambodia, **2** ASTRE, Univ Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France, **3** Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, **4** UMR EpiA, INRA, VetAgro-Sup, Marcy l'étoile, France, **5** Virology Unit, Institut Pasteur du Cambodge (IPC), Phnom Penh, Cambodia, **6** Institut Pasteur du Cambodge (IPC), Phnom Penh, Cambodia

* chevalier@cirad.fr



OPEN ACCESS

Citation: Diallo AOI, Chevalier V, Cappelle J, Duong V, Fontenille D, Duboz R (2018) How much does direct transmission between pigs contribute to Japanese Encephalitis virus circulation? A modelling approach in Cambodia. PLoS ONE 13(8): e0201209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209>

Editor: Ulrike Gertrud Munderloh, University of Minnesota, UNITED STATES

Received: April 30, 2018

Accepted: July 10, 2018

Published: August 16, 2018

Copyright: © 2018 Diallo et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was funded by CIRAD, Institut Pasteur de Paris, ComAcross project (www.onehealthsea.org/comacross) and Institut Pasteur du Cambodge. The salary of our PhD student, AO Diallo, was granted half by CIRAD, half by Institut Pasteur de Paris. Other costs were funded by ComAcross and Institut Pasteur du Cambodge

Abstract

Japanese Encephalitis (JE) is the most important cause of human encephalitis throughout Asia and the Pacific. Although JE is a vector-borne disease, it has been demonstrated experimentally that transmission between pigs can occur through direct contact. Whether pig-to-pig transmission plays a role in the natural epidemiological cycle of JE remains unknown. To assess whether direct transmission between pigs may occur under field conditions, we built two mathematical models of JE transmission incorporating vector-borne transmission alone or a combination of vector-borne and direct transmission. We used Markov Chain Monte Carlo (MCMC) techniques to estimate the parameters of the models. We fitted the models to (i) two serological datasets collected longitudinally from two pig cohorts (C1 and C2) during two periods of four months on a farm on the outskirts of Phnom-Penh, Cambodia and to (ii) a cross-sectional (CS) serological survey dataset collected from 505 swine coming from eight different provinces of Cambodia. In both cases, the model incorporating both vector-borne and direct transmission better explained the data. We computed the value of the basic reproduction number R_0 (2.93 for C1, 2.66 for C2 and 2.27 for CS), as well as the vector-borne reproduction number R_{pv} and the direct transmission reproduction number R_{dp} . We then determined the contribution of direct transmission on R_0 (11.90% for C1, 11.62% for C2 and 7.51% for CS). According to our results, the existence of pig-to-pig transmission is consistent with our swine serological data. Thus, direct transmission may contribute to the epidemiological cycle of JE in Cambodia. These results need to be confirmed in other eco-climatic settings, in particular in temperate areas where pig-to-pig transmission may facilitate the persistence of JE virus (JEV) during cold seasons when there are no or few mosquitoes.

(www.onehealthsea.org/comacross) project. SEAE project <https://www.grease-network.org/main-projects/on-going/seae> funded the collection of pig incidence data (published in Cappelle et al). The specific roles of these authors are articulated in the 'author contributions' section.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

1. Introduction

Japanese Encephalitis (JE) is endemic in Southeast Asia and the Pacific and is the most important cause of acute encephalitis in humans in these regions [1–5]; it is estimated that 3 billion people are at risk globally [3,6]. The annual incidence of JE is estimated to be at 68,000 cases in 24 countries with 13,600 to 20,400 deaths annually [2]. Japanese Encephalitis virus (JEV) is a *Flavivirus* of the family of *Flaviviridae*, which also includes Dengue, Yellow Fever, West Nile and Zika viruses [7,8]. JEV is a zoonosis, transmitted from pigs, the amplifying hosts, to human by mosquito bites. *Culex tritaeniorhynchus* is known to be the main vector [5,9,10]. It is established that Ardeid birds, such as Egrets and Herons are the wild reservoir host [11–14]. Viremia in humans and horses is insufficient to infect mosquitoes: they are accidental, dead-end hosts [3,5,10]. In a recent experimental study, it was shown that pigs were susceptible to oronasal infection and that vector free transmission between pigs can occur [15]. If pig-to-pig transmission occurs naturally on farms, it may contribute to the persistence of the virus, particularly when mosquito populations decline during the dry season in the tropics or during the winter in temperate areas. However, pig-to-pig transmission under field conditions, and its contribution to the epidemiological cycle of JE, is currently unknown.

Cambodia is a JE high-incidence country. A sentinel surveillance study on Japanese encephalitis in six Cambodian hospitals estimated the clinically-declared JE incidence in 2007 in the country at 11.1 cases per 100 000 children under 15 years of age [16]. JE is also highly endemic in pigs, with 95% of pigs older than 6 months of age seropositive for JEV when tested by IgG ELISA and hemagglutination inhibition tests in 2006 and 2007 [17].

For this study, we propose mathematical modelling to assess the importance of direct transmission between pigs in the epidemiology of JE in Cambodia. To our knowledge, few research papers on the mathematical modelling of the transmission dynamics of JEV have been published [18–21]. Most of these papers performed a mathematical analysis of JEV transmission by determining the basic reproduction number (R_0 , defined as the expected number of secondary cases produced by a single infection in an entirely susceptible population [22]), the possible equilibria (disease-free or endemic states) and discussed the stability properties of their model. Mukhopadhyay et al. used their model to simulate the seasonal fluctuations of JE transmission [23]. Another model was developed to investigate the effect of boosting immunity in humans against JE [24]. Naresh et al. proposed a nonlinear mathematical model accounting for demographic and environmental factors to analyze the effect of the environment on the transmission dynamics of JE considering varying human, reservoir and mosquito populations size [25]. Another compartmental model was built to describe JEV transmission dynamics in three districts in northwestern Bangladesh, where JE is endemic, in order to estimate the potential impact of pig vaccination on transmission [26]. The model suggested that vaccinating 50% of the total pig population each year resulted in an 82% reduction in the annual incidence of JE in pigs. None of these models has considered pig-to-pig direct transmission.

Here, we built two deterministic models of JE epidemiological cycle to assess the importance of pig-to-pig direct transmission of JE in Cambodia. The first model incorporates vector-borne transmission only. The second model assumes direct transmission between pigs combined with vector-borne transmission. We compare the fitness of the two models against three serological datasets collected from pigs in Cambodia to identify the model that best explains the empirical data. We then performed sensitivity analysis of the two models—vector borne transmission combined or not with direct transmission, to assess the influence of the model parameters on R_0 and I_{pmax} the maximum number of infectious pigs. By decomposing

R_0 into pig-to-pig and vector-borne components, we quantified the relative contribution of direct transmission in the global transmission process under field conditions.

2. Method

2.1. Models

We built two deterministic models of the JE epidemiological cycle involving hosts (pigs) and vectors (*Culex* mosquitoes). The two models are:

- Vector Model (VM), which incorporates vector-borne transmission only,
- Vector and Direct transmission Model (VDM), which incorporates both pig-to-pig and vector-borne transmission.

We considered closed populations for pigs and mosquitoes.

The population of pigs is divided in four compartments, M_p for individuals with maternally derived antibodies, S_p for the susceptible individuals, I_p for the infectious individuals and R_p for the recovered individuals. In Cambodia, most of sexually matured sows are seropositive [17]. They give birth to piglets protected by maternal antibodies. When maternal antibodies disappear, piglets move from the compartment M_p to compartment S_p . When infected by mosquito bites or by direct contact, susceptible pigs enter the I_p compartment. When the infectious period ends, infectious pigs enter the R_p compartment. Recovered pigs are considered to be immune to reinfection because of their short lifespan [27,28]. Pigs can produce high viremias 24 hours after infection, which can last up to four days [10]. Thus, we chose to omit the compartment “exposed” pigs because the incubation period define as the time from infection until signs and symptoms of the disease appear [29] is short compared with the duration of infectiveness and the average host life expectancy. Thus, infected pigs are treated as immediately infectious. The population of mosquitoes is divided in three compartments: S_v, E_v, I_v (Susceptible, Exposed and Infectious). We assumed that infectious mosquitoes do not recover [30]. Transmission from pigs to mosquitoes occurs when a susceptible mosquito bites an infectious pig. The susceptible mosquito (S_v) then enters the exposed compartment E_v (infected but not yet infectious). After the latent period of 7–15 days, mosquitoes enter the compartment I_v . They can transmit the virus when biting a susceptible pig.

A viremic phase lasting 2–4 days has been described in pigs [15]. Given this short average infectious period for pigs compared to their lifespan, we did not consider births and deaths in the pig population. Conversely, since mosquitoes have a considerably shorter lifespan compared to pigs, and remain infectious for life, we introduced a demographic process, i.e. a renewal rate, for the vector population [30]. The assumed total number of pigs and mosquitoes were constant over time. JE vector population dynamic data are not yet available in Cambodia. Only one recent study performed in Kandal Province reports apparent peaks in abundance in May, July and December [31]. Therefore, we ignored the seasonal fluctuations of the mosquito population size. Fig 1 provides a graphic representation of both models (VM and VDM)

Parameters definitions and values are provided in Table 1.

2.2. Equations

The differential equations systems below formalize the models presented in Fig 1. The parameter values and their biological significance are provided in Table 1.

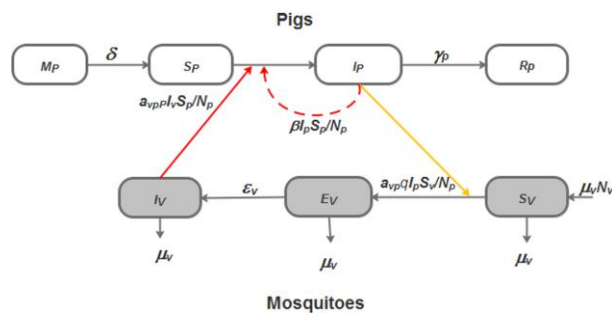


Fig 1. Flow diagram of the JE transmission models incorporating (VDM) or not (VM) pig- to -pig transmission. The white boxes represent the different health states of pigs. The grey boxes represent the different health states of vectors. Full dark arrows represent transition from one state to the other. The solid red arrow represents virus transmission between infectious mosquitoes and pigs. The solid orange arrow represents virus transmission between infectious pigs and susceptible mosquitoes. The red dashed arrow shows the direct transmission from pig-to-pig, for VDM only.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.g001>

For the model considering vector-borne transmission only (VM), we have:

$$\text{VM : } \begin{cases} \frac{dM_p}{dt} = & -\delta M_p \\ \frac{dS_p}{dt} = & \delta M_p - \frac{a_{vp}pI_vS_p}{N_p} \\ \frac{dI_p}{dt} = & \frac{a_{vp}pI_vS_p}{N_p} - \gamma_p I_p \\ \frac{dR_p}{dt} = & \gamma_p I_p \\ \frac{dS_v}{dt} = & \mu_v N_v - \frac{a_{vp}qI_pS_v}{N_p} - \mu_v S_v \\ \frac{dE_v}{dt} = & \frac{a_{vp}qI_pS_v}{N_p} - (\epsilon_v + \mu_v) E_v \\ \frac{dI_v}{dt} = & \epsilon_v E_v - \mu_v I_v \end{cases} \quad (1)$$

Table 1. Parameter notation, definition and source of their values.

Parameters	Definition	Median value	Intervals	References
δ	Transfer rate from maternally protected to susceptible piglets, per day	0.5055	[0.011–1]	[31]
β	Transmission rate from infectious to susceptible pigs, per day	0.5	[0–1]	Assumed
γ_p	Pig recovery rate, per day	0.375	[0.25–0.5]	[5,32]
μ_v	Mosquito death rate, per day	0.04	[0.033–0.047]	[33,34]
a_{vp}	Average daily biting rate per mosquito (average number of bites by mosquito and per pig), per day	0.25	[0.2–0.3]	[35]
p	Probability that an infectious mosquito transmits JEV to a susceptible pig when biting	0.205	[0.1–0.31]	[36]
ϵ_v	Transfer rate from an exposed mosquito to an infectious mosquito, per day	0.103	[0.066–0.14]	[5,37]
q	Probability that a susceptible mosquito get infected when biting an infectious pig	0.56	[0.3–0.82]	[36]

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.t001>

For the model combining pig-to-pig and vector-borne transmission (VDM), we have:

$$\text{VDM : } \begin{cases} \frac{dM_p}{dt} = & -\delta M_p \\ \frac{dS_p}{dt} = & \delta M_p - \frac{a_{vp} p I_v S_p}{N_p} - \frac{\beta I_p S_p}{N_p} \\ \frac{dI_p}{dt} = & \frac{a_{vp} p I_v S_p}{N_p} + \frac{\beta I_p S_p}{N_p} - \gamma_p I_p \\ \frac{dR_p}{dt} = & \gamma_p I_p \\ \frac{dS_v}{dt} = & \mu_v N_v - \frac{a_{vp} q I_p S_v}{N_p} - \mu_v S_v \\ \frac{dE_v}{dt} = & \frac{a_{vp} q I_p S_v}{N_p} - (\epsilon_v + \mu_v) E_v \\ \frac{dI_v}{dt} = & \epsilon_v E_v - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2)$$

With the following initial conditions:

$$\begin{aligned} M_p(0) = M_0 \geq 0, \quad S_p(0) = S_0 \geq 0, \quad I_p(0) = I_0 \geq 0, \quad R_p(0) = R_0 \geq 0, \quad S_v(0) = S_0 \geq 0, \quad E_v(0) \\ = E_0 \geq 0, \quad I_v(0) = I_0 \geq 0 \end{aligned}$$

The feasible set of systems (1, 2) is given by $D = D_p \times D_v$ (3) with:

$$D_p = \{(M_p, S_p, I_p, R_p) | M_p \geq 0, \quad S_p \geq 0, \quad I_p \geq 0, \quad R_p \geq 0, \quad M_p + S_p + I_p + R_p \leq N_p\}$$

$$D_v = \{(S_v, E_v, I_v) | S_v \geq 0, \quad E_v \geq 0, \quad I_v \geq 0, \quad S_v + E_v + I_v \leq N_v\}.$$

The systems (1) and (2) are mathematically and epidemiologically well-defined because D_p and D_v are positively invariant (i.e. any trajectory of the system starting from an initial state in the positive orthant $R_+^4 \times R_+^3$ remains in the positive orthant for all positive time) and each system has a unique solution that exist and remains in D for all positive time [38]. Note that the right-hand side of systems (1, 2) is Lipschitz continuous. Therefore, it exists a unique maximal solution for each system.

2.3. Datasets and model fitting

We fitted the VM and VDM to three different datasets. The first two datasets, contains serological results from longitudinal surveys performed on two cohorts (C1, S1 Table and C2, S2 Table) of fifteen pigs followed-up over two four-months periods from April to July 2014 and then from September 2014 to January 2015. These pigs were raised on a family farm located in the peri-urban environment of Phnom Penh, Cambodia. Blood samples were collected every 10 days from every pig from the age of two months, when maternal immunity is waning, to the age of six months, when pigs are usually sent to the slaughterhouse. In total, pigs in C1 and C2 were bled eleven and fourteen times respectively [31]. The third dataset contains the serological results of a cross-sectional (CS, S3 Table) survey performed in 505 pigs bred on family farms in Cambodia [17]. Three hundred and ninety three sera were collected in Kampong Cham Province in February 2006 and Kampong Speu province in July 2006. One hundred and twelve sera were collected in December 2007 in a slaughterhouse in Phnom Penh from swine

that originated from eight different provinces in Cambodia. All pigs were aged from 1 to 24 months [17]. We arbitrarily distributed pigs among eleven age groups, from one to eleven months. The eleven month old group also included pigs over the age of eleven months since these pigs were all positive to JE.

We estimated the parameter values of VM and VDM using the Metropolis-Hastings method [39,40], and then selected the model that minimizes the sum of squares error when compared to the data [30,41,42]. The initial values of each parameter were the mean of their valid intervals given in Table 1. For C1 and C2, the number of piglets with maternal antibodies was obtained from Cappelle et al [31]. For CS Thus, the proportion of seropositive pigs was estimated for each class. For all the simulations, we assumed that, at time zero, pigs were either susceptible or had maternal antibodies. We initiated each simulation with the same proportion of infectious mosquitos. Table 2 provides the initial values for each model's variables.

As previously mentioned, data on JE mosquito vectors abundance and dynamics are lacking in Cambodia. Cappelle et al. performed mosquito trapping using a home-made Centers for Disease Control (CDC) light-trap. The trap was placed in the open-sided pig sty during the night preceding each blood sampling of the two cohorts. The researchers trapped 6,692 and 4,386 mosquitoes respectively during the 11 and 14 capture sessions performed between April and July 2014, and from September 2014 to January 2015 [31]. Therefore, for VM and VDM initial total number of mosquitoes (N_v) was arbitrarily fixed to 1,000. Given the considerable uncertainty associated with this value, we assessed the effect of the variations of N_v by sensitivity analysis (SA) (see above).

In VM and VDM we noted identifiability issues between parameters a_{vp} and p ; and between a_{vp} and q : a_{vp} multiplies p and q . It was, therefore, impossible to estimate a_{vp} and q or a_{vp} and p at the same time. Since a_{vp} has been previously estimated in [35], we fixed this parameter to its mean value (Table 1) to estimate p and q . We performed 50,000 iterations using the Monte Carlo Markov Chain algorithm.

2.4. Sensitivity analysis

Sensitivity Analysis (SA) ranks model's parameters according to the effect of their value on model outputs. When a parameter is influential, the processes it summarizes are important regarding the dynamic of the model. We performed four SA for VM and VDM considering two outputs of interest: R_0 and I_{pmax} . We then compared the different SA results to analyze the impact of the introduction of direct transmission in the model on the ranking of parameters, and consequently the respective role of the processes they modelled.

At the initial stage of an epidemic, the transmission is directly related to R_0 . If R_0 is greater than one, the disease can invade and spread through a naive population. The value of R_0 is linked with the expected growth rate and the final total number of cases [43]. In a subdivided population with heterogeneous mixing, an explicit mathematical derivation of the final size of the epidemic as a function of R_0 can be obtained, and it is possible to show that for the same value of R_0 , the final size of the epidemic is different from the homogeneous mixing hypothesis [44]. However, there is no explicit mathematical relationship between the final size of an epidemic and R_0 for vector-borne diseases. An approximation of the upper bound can be determined in some cases [45], but the empirical relation between R_0 and the final number of cases

Table 2. Initial values of models' variables for the fitting with the three dataset (C1, C2 and CS).

Dataset	M_p	S_p	I_p	R_p	S_v	E_v	I_v
C1	13.0	2.0	0	0	999	0	1
C2	7.0	8.0	0	0	999	0	1
CS	0.36	0.64	0	0	0.999	0	0.001

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.t002>

is still poorly understood. Consequently, we chose to consider I_{pmax} to characterize the dynamics of the model.

From Eq (1, 2), we derived R_0 for VM and VDM using the Next Generation Matrix approach [46,47]. We noted R_{pp} the basic reproduction number for pig-to-pig transmission, and R_{pv} the basic reproduction number for vector-borne transmission. We have:

$$\text{For the VDM model : } R_0 = \frac{R_{pp} + \sqrt{R_{pp}^2 + 4R_{pv}^2}}{2} \quad (3)$$

$$\text{For the VM model : } R_0 = R_{pv}, \quad (4)$$

$$\text{with : } R_{pp} = \frac{\beta}{\gamma_p} \quad (5)$$

$$\text{and } R_{pv} = \sqrt{\frac{a_{pv}^2 p q \epsilon_v N_v}{\gamma_p \mu_v (\mu_v + \epsilon_v) N_p}} \quad (6)$$

We performed an Analysis Of Variance (ANOVA) to compute the sensitivity indices of each model parameter, and the interactions between two parameters (i.e. simultaneous variation of their values) [48]. The indices reflect the proportion of the variance in R_0 and I_{pmax} that is due to the variation of the parameter values. We then ranked them from the most to the least influential. We considered four levels for every parameter give in Table 1: their median values, their median values increased by 10%, and their median values increased and decreased by 20%. The vector-host ratio greatly influence the value of R_0 [49,50]. To assess the influence of mosquito population abundance on transmission dynamics, we graphically analyzed the variation of R_0 and I_{pmax} . To focus on the other components of R_0 and I_{pmax} , we fixed the number of pig N_p . We designed a complete factorial experimental plan resulting in 4⁹ possible combinations of parameters' values. The sensitivity analysis was performed using the R statistical software (R version 3.2.3) with the package "aov" for the ANOVA [51].

2.5. Estimation of the contribution of pig-to-pig transmission in R_0

We used the expression of R_0 and the estimated parameters values of VDM to quantify C , the relative contribution of pig-to-pig transmission in VDM.

From Eq 3, we deduced that the necessary and sufficient condition to assert that $R_0 > 1$ is $(R_{pp} + R_{pv}^2) > 1$. Considering this inequality, we defined C as the proportion of the initial growth rate of pig-to-pig transmission in the total initial growth rate that is necessary to sustain an epidemic. It is defined as follow:

$$C = \frac{R_{pp}}{R_{pp} + R_{pv}^2} \quad (7)$$

3. Results

3.1. Model selection

Fig 2 presents the graphical results of the Vector Model (VM) and, the Vector and Direct transmission Model (VDM) fitting to the serological data obtained from pig cohorts 1 (C1, Fig 2A and 2B)) and 2 (C2, Fig 2C and 2D). Between day 0 (D0) and day 30 (D30), piglets are losing their maternal antibodies and become susceptible: the number of susceptible pigs

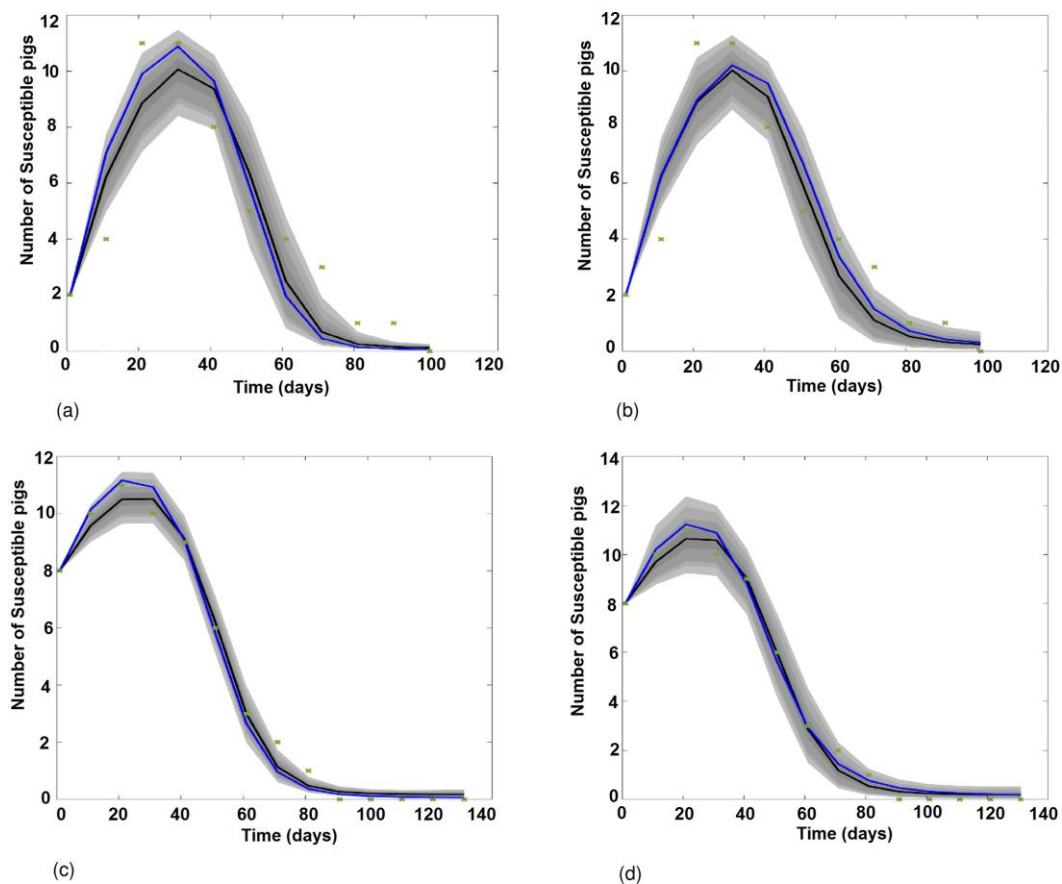
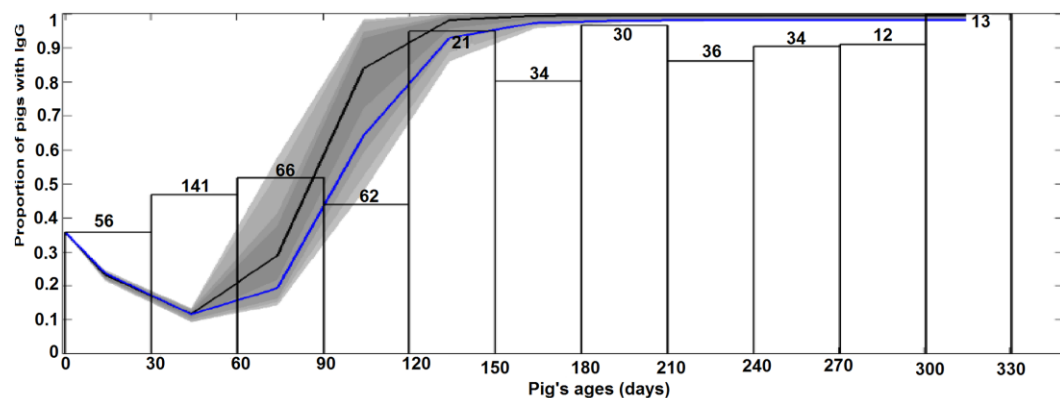


Fig 2. Results of the model fitting: Variation of the number of susceptible pigs with time as predicted by VM and VDM when fitting on cohort 1 (C1) and 2 (C2) data. (a) VM fitted to the C1 serological data. (b) VDM fitted to the C1 serological data. (c) VM fitted to the C2 serological data. (d) VDM fitted to the C2 serological data. Green crosses represent the number of susceptible pigs. The black solid line is the median fit; the blue solid line is the best fit. Grey areas with decreasing color intensity correspond to the 99%, 97%, 95% and 50% posterior limits of model uncertainty in predicting new observations.

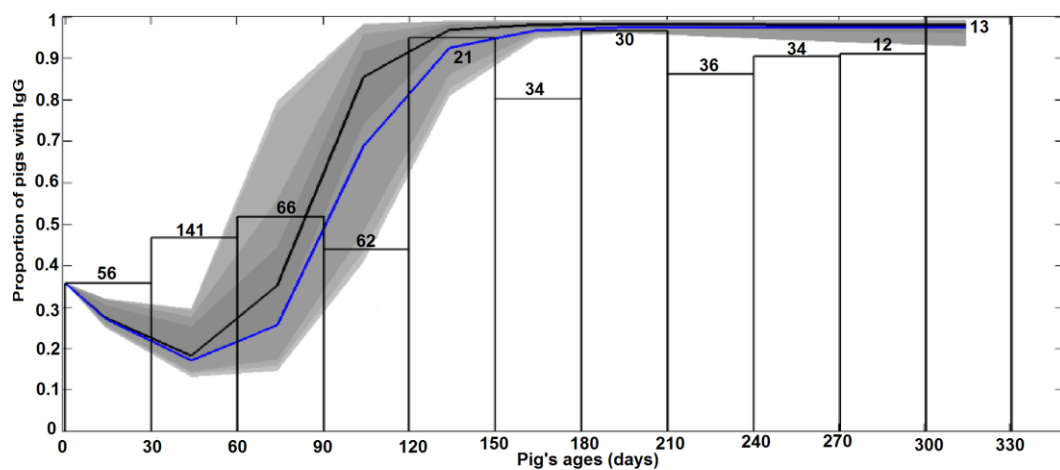
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.g002>

increases. From D30 to D100, pigs are infected by JEV by mosquito bites in Fig 2A and 2C, and a combination of both vector borne and direct transmission in Fig 2B and 2D: the number of susceptible pigs decreases until 100% of them get infected.

Fig 3 presents the graphical results of VM and VDM fitted to serological data obtained from the cross sectional survey (CS). For pigs aged from 0 to 120 days, the shape of the curves slightly decreases, corresponding to the loss of maternal antibodies of piglets. Then, the proportion of seropositive pigs increases as pigs get infected, either through mosquito bites (Fig 3A), or a combination of vector borne and direct transmission (Fig 3B), and recover. From 120 days' age and older, almost 100% of pigs are immune.



(a)



(b)

Fig 3. Results of model fitting: Variation of the proportion of seropositive pigs (maternally derived antibodies or natural infection) as predicted by VM and VDM when fitted to the CS serological data. (a) VM fits CS. (b) VDM fits CS. The y-axis is the proportion of pigs with IgG from maternal or infectious origins. The x-axis is the distribution of the proportion of seropositive pigs by age-class. The total number of individuals of each age-class is given on top of each corresponding white bar. The blue line represents the best fit. The black line shows the median fit. Grey areas with decreasing color intensity correspond to the 99%, 97%, 95% and 50% posterior limits of model uncertainty in predicting new observations.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.g003>

The Sum of Squares Error (SSE) and the estimated values of model parameters that best fit the three datasets are summarized in Table 3. For the three datasets, the VDM model has the smallest SSE. We note that parameters values are quite similar for all fittings, except for β .

Table 3. Sum of square error (SSE) and estimated parameter values of the models of best fit.

Dataset	Model	SSE	δ	β	γ_p	μ_v	p	ε_v	q
C1	VM	26.40	0.05	-	0.48	0.03	0.15	0.08	0.47
	VDM	18.42	0.04	0.41	0.5	0.04	0.11	0.07	0.48
C2	VM	2.64	0.04	-	0.48	0.04	0.2	0.07	0.3
	VDM	1.91	0.04	0.33	0.49	0.04	0.11	0.07	0.32
CS	VM	0.34	0.03	-	0.45	0.05	0.12	0.09	0.31
	VDM	0.27	0.02	0.17	0.48	0.04	0.10	0.08	0.30

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.t003>

3.2. Sensitivity analysis

Fig 4 presents the results of the sensitivity analysis for R_0 and I_{pmax} .

3.2.1 Sensitivity analysis for R_0 . For both the VM and VDM, the number of mosquitoes (N_v) is the most influential parameter, it generates more than 82% and 80% of the global variance of R_0 , respectively. The average daily biting rate per mosquito (a_{vp}) is the second most influential parameter and participates in the global variance for 5.7% and 5.3% respectively. The mosquito death rate (μ_v) participate 2.7% in VM and 2.8% in VDM. The pig recovery rate (γ_p) contributes 1.62% of the variance for the VM compared to 2.92% for the VDM. The probability of transmission from an infectious pig to a susceptible mosquito (q) and the probability of transmission from an infectious mosquito to a susceptible pig (p) contributes 1.5% to the global variance for both models. The index of others parameters are less than 1%. Interactions between a_{vp} and N_v are responsible for 1.7% of the variance for the VM and 1.9% for the VDM. For both models, N_v , a_{vp} , μ_v , γ_p , q , p and their interactions represent more than 97% of the global variance.

3.2.2 Sensitivity analysis for I_{pmax} . As expected, when considering the VM N_v alone contributes more than 86% of the total variance of I_{pmax} ; whereas it contributes only in 48% for the VDM. γ_p contributes 6.4% for the VM compared to 30.8% for the VDM. For the VM δ (the transfer rate from piglets protected by maternally derived antibodies to susceptible pigs) contributes 2.9% to the total variance; whereas it represents 9.9% of the variance for the VDM. The transmission rate from infectious to susceptible pigs (β) contributes only 1.7% to the total variance in the VDM. The index values of others parameters are less than 1%. The interaction between γ_p and N_v is responsible for 2.1% for the VM and 1.2 for the VDM. For the VDM the interactions between β and N_v contribute 5.1% of the total variance. Overall, for the VDM the N_v , γ_p , δ , and β parameters, and their interactions, represent more than 97% of the global variance.

3.3. Estimation of the contribution of pig-to-pig transmission in R_0 for the model incorporating direct transmission (VDM)

The estimated values of R_0 are very similar, i.e. 2.93, 2.66 and 2.27 when fitted to C1, C2 and CS respectively. The estimated values of R_{pv} are also greater than one, whereas the estimated values of R_{pp} are smaller than one. The estimated relative contributions of pig-to-pig transmission, C , are greater for C1 and C2 than for CS (Table 4).

Plotting the impact of the number of mosquitoes on direct pig-to-pig transmission shows an inverse relationship, such that as N_v increases C decreases (Fig 5).

4. Discussion

Our model suggests that in the Cambodian context, the hypothesis of direct transmission of JEV between pigs cannot be rejected: the model including direct transmission between pigs

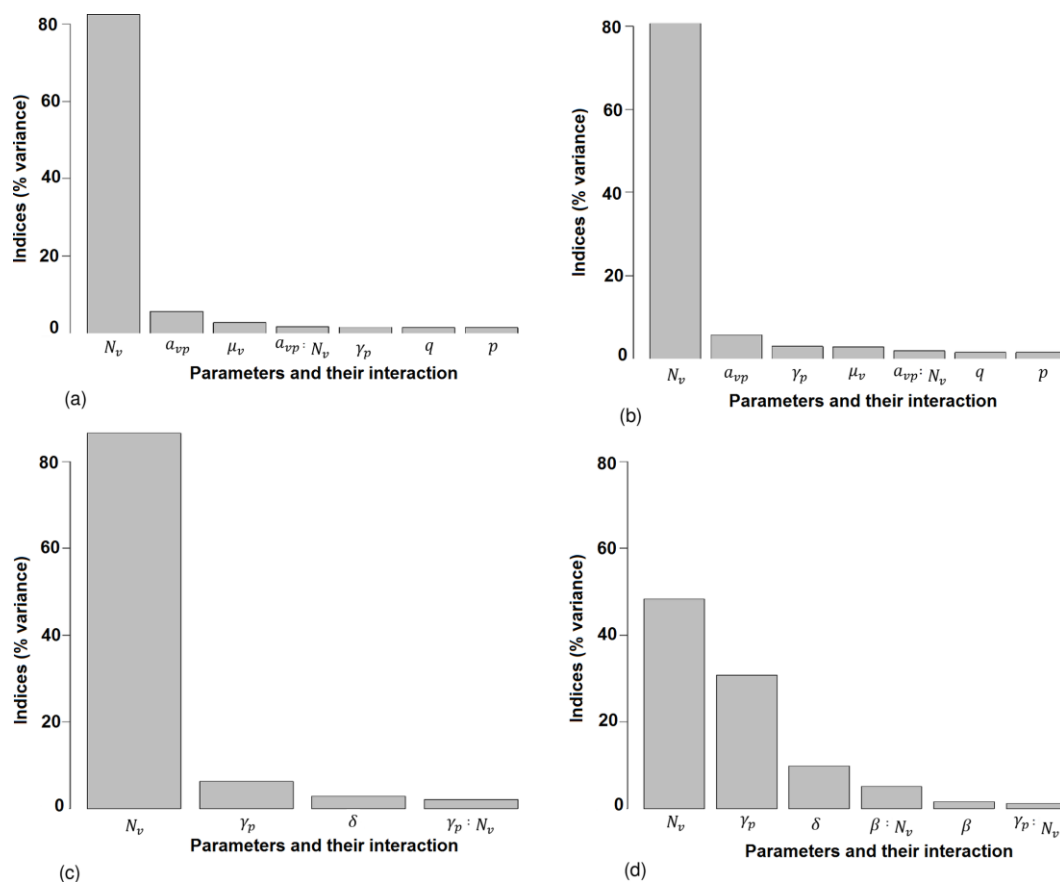


Fig 4. Results of the sensitivity analysis of R_0 and I_{ppmax} for models VM and VDM. (a) R_0 for VM. (b) R_0 for VDM. (c) I_{ppmax} for VM. (d) I_{ppmax} for VDM. The y-axis represents the percentage of the total variance explained by the variation of the parameters alone, or the interaction of two parameters. The parameters are ranked in decreasing order of the sensitivity indices, i.e. from the most to the least influential. We present only parameters responsible for more than 1% of the global variance.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.g004>

Table 4. Estimated values of the basic reproduction numbers (R_0 , R_{pp} , R_{pv}) and C , the contribution of R_{pp} in R_0 for the best model (VDM).

	C1	C2	CS
R_0	2.93	2.66	2.27
R_{pv}	2.48	2.29	2.02
R_{pp}	0.83	0.69	0.35
$C(\%)$	11.90	11.62	7.51

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.t004>

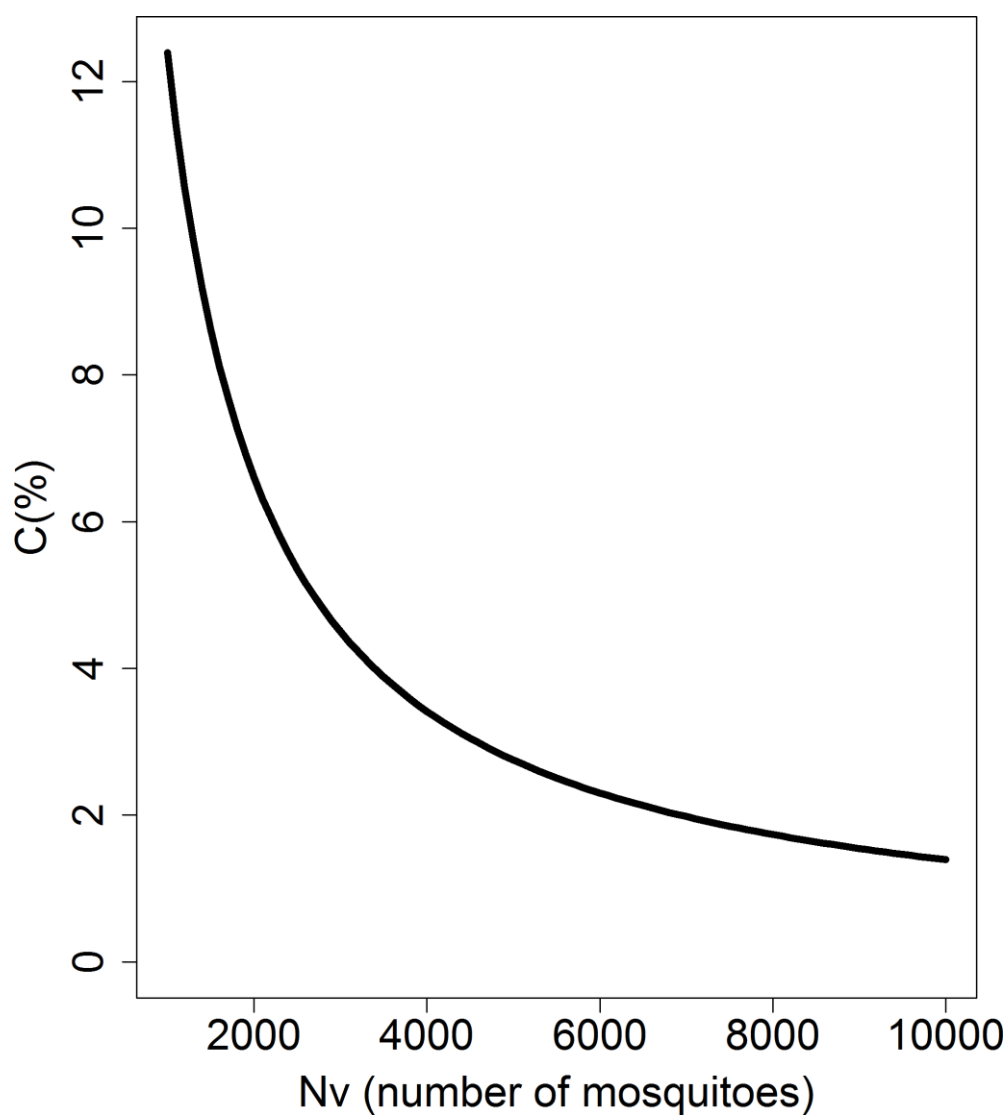


Fig 5. Influence of the number of mosquitoes (N_v) on the value of direct transmission contribution (C). The x-axis represents the number of mosquitoes and the y-axis represents the contribution of direct transmission.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209.g005>

(VDM) best described the empirical data of seroconversion of pigs to JEV on family farms across Cambodia. Prior to this study, direct transmission of JEV between pigs, under field

conditions and where the disease is endemic, had not been tested. This is despite implications from a recent experimental study demonstrating that pigs may be infected with JEV through the oronasal route and that direct transmission of JEV between pigs can occur [15]. Our modelling approach provides a useful alternative to experimental studies to investigate the role of direct transmission of JEV between pigs under field conditions. The findings from this study may contribute to the understanding of the transmission dynamics and, potentially control, of JE, an important zoonosis, as discussed below.

As expected, sensitivity analyses for both models showed that the most influential parameter driving variations in R_0 is the number of mosquitoes, N_v . Consequently, there is an urgent need to improve our knowledge on JE vector dynamics and diversity in order to improve vector control strategies. However, when pig-to-pig transmission is introduced into the model the influence of N_v decreases by 37%, indicating that direct transmission from infectious to susceptible pigs may be substantial. Our models also show that the daily biting rate per mosquito, a_{vp} and the mosquito death rate, μ_v , are important in the transmission process. Therefore, reducing both the ratio of mosquitoes per pigs and the contacts between mosquitoes and pigs, for example through mosquito nets as is the current practice on some family farms in Cambodia, would efficiently reduce JE transmission intensity within pig populations and consequently the risk for humans. Other than the first two most sensitive parameters (N_v and a_{vp}), sensitivity indices diverge for VM and VDM. For VM, the next three most influential parameters are μ_v , then the probability of transmission from an infectious pig to a susceptible mosquito (q) and the probability of transmission from an infectious mosquito to a susceptible pig (p). For VDM, the next three most influential parameters are γ_p , the pig recovery rate, q and p . When pig-to-pig transmission is introduced in the model, the influence of γ_p increases: the slower the recovery of pigs the longer they remain infectious and the higher the chance they infect each other by direct transmission.

The results of the sensitivity analysis for I_{pmax} show that N_v is also the most influential parameter, for both VM and VDM. But for both models, γ_p , the pig recovery rate becomes the second influential parameter. The third one is δ , the transfer rate from maternally protected to susceptible piglets: the higher δ , the fastest piglets can be naturally infected. Factors driving the length of δ are unknown. However, and in temperate countries where JE is seasonal, sow vaccination may increase the proportion of piglets born with maternal antibodies, thus help control seasonal JE circulation.

SA showed the remaining parameters had little influence on transmission dynamics, consequently with no implication for disease control.

Among the influential parameters, N_v and a_{vp} are the two parameters we could realistically act on in Cambodia to control R_0 and I_{pmax} through vector control. Sow vaccination, would decrease the probabilities of transmission from an infectious pig to susceptible mosquito (q) and from an infectious mosquito to susceptible pig (p) [49,52,53]. However, because of the rapid turnover in pigs as a consequence of farming practices and the relative cost of vaccines, the implementation of a vaccination program would be challenging in the Cambodian context.

Considering the best model (VDM), estimations of R_0 , R_{pp} , R_{pv} , and C are of the same order of magnitude when fitted to C1, C2 and CS serological data. The mosquitoes/pigs ratio (N_v/N_p) has a strong influence on R_0 and, therefore, on the transmission dynamics of the JEV in the pig population [49,50]. Increasing N_p with N_v held constant would decrease R_0 ; increasing N_v with N_p held constant would increase R_0 . Consequently, the relative importance of pig-to-pig transmission on R_0 is sensitive to N_v with N_p held constant: when N_v increases, the contribution of R_{pp} on R_0 increases, with a reciprocal relationship. Therefore, a high density of mosquitoes combined with a high proportion of infectious mosquitoes could explain the fact that

pig-to-pig transmission passes unnoticed. However, if the mosquito density is low, the basic reproduction number of vector-borne transmission R_{pv} , and, therefore, R_0 is low. In this circumstance, variations in the contribution of pig-to-pig transmission to variations in R_0 would have a substantial effect on the total number of pigs acquiring infection. If β increases, then the basic reproduction number of pig-to-pig transmission R_{pp} and the contribution of R_{pp} to R_0 also increases. Nonetheless, R_{pp} is below unity and β accounts for less than 1% in the variance of R_0 .

To assert that $R_0 > 1$, the inequality $(R_{pp} + R_{pv}^2) > 1$ should be verified. In our model, the mechanisms represented by the parameters in R_{pv} are crucial to determining whether an epidemic may occur or not, as well as the slope of the initial growth phase. SA on R_0 confirmed this assertion: the number of mosquitoes (N_v) and the mosquito biting rate (a_{vp}) are the most influential parameters for both VM and VDM. Furthermore, our results show that R_{pp} is always below unity, indicating that pig-to-pig transmission cannot alone sustain an outbreak.

There are several limitations to our exploratory work.

Firstly, the serological data from C1 and C2 were collected over limited periods of time, from April to July 2014 and from September 2014 to January 2015, in a small number of pigs and in the vicinity of Phnom Penh. Whereas, the CS serological data were obtained from a large cross-sectional survey, likely to represent the epidemiological pattern of JE in pigs for the whole country. Even if the epidemiological processes modelled are identical, i.e. vector-borne and direct transmission, the scale at which they occur (local vs national) and associated factors that may influence the mosquito vector abundance such as landscape or climate, are different. However, the parameter estimates from the models fitted to the three datasets are of the same order of magnitude for the best model, VDM. When considering the CS, estimates of R_0 , R_{pp} , R_{pv} , and C are smaller than for the models fitted to C1 and C2 data (Table 4). If it exists, direct transmission occurs only when there is close contact between pigs and is, therefore, less predominant when considering the whole transmission process at the regional scale.

Secondly, Cambodia has a tropical monsoon climate, with a rainy season from May to mid-November and a dry season from mid-November to April. This probably leads to a seasonal fluctuation in the population dynamics of mosquitoes. As noted above, Cappelle *et al* showed an “apparent peak of mosquito’s abundance in May, July and December” by trapping mosquitoes [31]; however, this trapping work was limited in time and space and does not represent the dynamic of JE vectors in Cambodia. Therefore, for our model we ignored the dynamics of the *Culex* population. Nevertheless, we graphically assessed the impact of increased mosquito abundance (N_v) on the contribution of pig-to-pig transmission (C) (Fig 5). Increasing mosquito abundance reduces the component of pig-to-pig transmission (C) that is already weak in this study; but, according to R_{pp} formulation (Eq 5) and since β is not null, does not reduce it to zero. Thus, when considering that mosquito abundance fluctuations are a succession in time of maxima and minima, ignoring the mosquito population dynamics should not negatively affect the main findings of this study. This assumption will be assessed as soon as mosquito population dynamics become available.

Lastly, *Culex* mosquitoes are mainly ornithophilic: they feed on domestic birds such as chickens and ducks. An experimental study demonstrated that these birds produce a sufficient viremia to infect a mosquito when biting [54]. Furthermore, preliminary serological results obtained from chickens sampled in Vietnam and Cambodia (unpublished data) show that these domestic birds are exposed and produce antibodies against JE under natural conditions: domestic birds may be involved in JE epidemiological cycle. In our study, we have omitted these host species. Further studies are need to investigate the role of these potential secondary hosts in JE epidemiological cycle [55–57].

To our knowledge, this is the first study that investigates the existence of direct transmission between pigs under field conditions using mathematical modelling and serological data. The results obtained with the three sets of serological data used in this study showed that the hypothesis of the existence of a direct transmission of JEV between pigs cannot be ruled out. These results need to be confirmed (i) with a model incorporating mosquito abundance and population dynamic data and (ii) in other eco-climatic settings, in particular in temperate areas such as China and Japan, where transmission is seasonal [3,5]. In these areas, pig-to-pig transmission may facilitate JEV persistence during cold seasons. However, and as re-confirmed by our analysis, JE is primarily a vector-borne disease: in addition to human vaccination, vector control should be an alternative efficient way to reduce JE incidence in endemic countries [58,59]. Lastly, and whatever the eco-climatic condition, the dynamics of pig population renewal that determines the proportion of susceptible pigs is crucial to explaining the intensity of transmission of JE [10]. Adapted pig farm management strategies may interrupt virus circulation. In addition to human vaccination that efficiently protect humans but that not stop JEV circulation, alternative control methods could contribute in the forthcoming programs aiming at reducing the burden of JE in South East Asia.

Supporting information

S1 Table. Individual serological results from follow-up performed on fifteen pigs from April to July 2014 (C1) [31].
(XLSX)

S2 Table. Individual serological results from follow-up performed on fifteen pigs from September 2014 to January 2015 (C2) [31].
(XLSX)

S3 Table. Serological results of a cross-sectional survey performed in 505 pigs bred on family farms in Cambodia in 2006–2007 (CS) [17].
(XLS)

Acknowledgments

This work was funded by CIRAD, Institut Pasteur de Paris, and ComAcross (www.onehealthsea.org/comacross) project. We also gratefully thank Dr M. Morters for her support on English editing, and her valuable suggestions.

Author Contributions

Conceptualization: Véronique Chevalier, Raphaël Duboz.

Data curation: Alpha Oumar II Diallo.

Formal analysis: Alpha Oumar II Diallo, Raphaël Duboz.

Funding acquisition: Véronique Chevalier.

Investigation: Alpha Oumar II Diallo, Véronique Chevalier, Raphaël Duboz.

Methodology: Alpha Oumar II Diallo, Véronique Chevalier, Julien Cappelle, Raphaël Duboz.

Project administration: Véronique Chevalier.

Resources: Véronique Chevalier, Julien Cappelle, Veasna Duong.

Supervision: Véronique Chevalier, Didier Fontenille, Raphaël Duboz.

Validation: Véronique Chevalier, Raphaël Duboz.

Writing – original draft: Alpha Oumar II Diallo, Véronique Chevalier.

Writing – review & editing: Véronique Chevalier, Julien Cappelle, Didier Fontenille, Raphaël Duboz.

References

1. Tarantola A, Goutard F, Newton P, de Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J, et al. Estimating the burden of Japanese Encephalitis virus and other encephalitis in countries of the Mekong Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e2533. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002533> PMID: 24498443
2. Campbell G, Hills S, Fischer M, Jacobson J, Hoke C, Hombach J, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: *Bull World Health Organ*. 2011; 89: 766–774. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.085233> PMID: 22084515
3. Erlanger T, Weiss S, Keiser J, Utzinger J, Wiedenmayer K. Past, present, and future of Japanese Encephalitis. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 1–7. <https://doi.org/10.3201/eid1501.080311> PMID: 19116041
4. Olsen S, Supawat K, Campbell A, Anantapreecha S, Liamsuwan S, Tunlayadechanont S, et al. Japanese encephalitis virus remains an important cause of encephalitis in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e888–e892. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.022> PMID: 20674433
5. Van den Hurk A, Ritchie S, Mackenzie J. Ecology and geographical expansion of Japanese Encephalitis virus. *Annu Rev Entomol*. 2009; 54: 17–35. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.54.110807.090510> PMID: 19067628
6. The United Nations. World Urbanization Prospects The 2005 Revision. 2005.
7. Solomon T. Control of Japanese encephalitis—within our grasp? *N Engl J Med*. 2006; <https://doi.org/10.1056/NEJMp058263> PMID: 16943399
8. Mukhopadhyay S, Kuhn R, Rossmann M. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 13–22. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1067> PMID: 15608696
9. Buescher EL, Scherer WF, Rosenberg MZ, Gresser I, Hardy JL, Bullock HR. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. II. Mosquito Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1959; 8: 651–664. PMID: 13805722
10. Impoinvil DE, Baylis M, Solomon T. Japanese Encephalitis: On the One Health Agenda. In: Mackenzie JS, Jeggo M, Daszak P, Richt JA, editors. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. pp. 205–247. Available: http://link.springer.com/10.1007/82_2012_243
11. Buescher E, Scherer W, McClure H, Moyer J, Rosenberg M, Yoshii M, et al. Ecologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan. IV. Avian Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1959; 8: 678–688. PMID: 13805721
12. Rodrigues F, Guttikar S, Pinto B. Prevalence of antibodies to Japanese encephalitis and West Nile viruses among wild birds in the Krishna-Godavari Delta, Andhra Pradesh, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981; 75: 258–262. PMID: 7303138
13. Soman R, Rodrigues F, Guttikar S, Guru P. Experimental viraemia and transmission of Japanese encephalitis virus by mosquitoes in ardeid birds. *Indian J Med Res*. 1977; 709–718. PMID: 204576
14. Lord JS, Gurley ES, Pulliam JRC. Rethinking Japanese Encephalitis virus transmission: A framework for implicating host and vector species. Powers AM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0004074. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004074> PMID: 26657648
15. Ricklin M, Garcia-Nicolás O, Brechbühl D, Python S, Zumkehr B, Nougaiere A, et al. Vector-free transmission and persistence of Japanese encephalitis virus in pigs. *Nat Commun*. 2016; 7: 10832. <https://doi.org/10.1038/ncomms10832> PMID: 26902924
16. Touch S, Hills S, Sokhal B, Samnang C, Sovann L, Khieu V, et al. Epidemiology and burden of disease from Japanese encephalitis in Cambodia: results from two years of sentinel surveillance: Japanese encephalitis in Cambodia. *Trop Med Int Health*. 2009; 14: 1365–1373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02380.x> PMID: 19747185
17. Duong V, Sorn S, Holl D, Rani M, Deubel V, Buchy P. Evidence of Japanese encephalitis virus infections in swine populations in 8 provinces of Cambodia: Implications for national Japanese encephalitis vaccination policy. *Acta Trop*. 2011; 120: 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.07.008> PMID: 21803019
18. Ghosh A, Tapaswi P. Dynamics of Japanese encephalitis—A study in mathematical epidemiology. *Math Med Biol*. 1999; 16: 1–27.

19. Tapaswi P, Ghosh A, Mukhopadhyay B. Transmission of Japanese encephalitis in a 3-population model. *Ecol Model*. 1995; 83: 295–309.
20. Tian H, Bi P, Cazelles B, Zhou S, Huang S, Yang J, et al. How environmental conditions impact mosquito ecology and Japanese encephalitis: An eco-epidemiological approach. *Environ Int*. 2015; 79: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.002> PMID: 25771078
21. Panja P, Mondal S, Chattopadhyay J. Stability and bifurcation analysis of Japanese encephalitis model with/without effects of some control parameters. *Comput Appl Math*. 2016; <https://doi.org/10.1007/s40314-016-0400-2>
22. Diekmann O, Heesterbeek J. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. Chichester: Wiley; 2000.
23. Mukhopadhyay B, Tapaswi P, Chatterjee A, Mukherjee B. A mathematical model for the occurrences of Japanese Encephalitis. *Math Comput Model*. 1993; 17: 99–103.
24. Mukhopadhyay B, Tapaswi P. An SIRS epidemic model of Japanese encephalitis. *Int J Math Math Sci*. 1994; 17: 347–355.
25. Naresh R, Pandey S. Modeling and analysis of the spread of Japanese Encephalitis with environmental effects. *Appl Appl Math*. 2009; 4: 155–175.
26. Khan S, Salje H, Hannan A, Islam M, Bhuyan AA, Islam M, et al. Dynamics of Japanese Encephalitis virus transmission among pigs in Northwest Bangladesh and the potential impact of pig vaccination. Remais J, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e3166. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003166> PMID: 25255286
27. Dietze K. *Pigs for prosperity*. Rome: Rural Infrastructure and agro-Industries aivision, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2011.
28. Huynh T, Aarnink A, Drucker A, Versteegen M, others. Pig production in Cambodia, Laos, Philippines, and Vietnam: a review. *Asian J Agric Dev*. 2007; 4: 69–90.
29. Brookmeyer R. Incubation Period of Infectious Diseases. In: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorisch W, Ruggeri F, Teugels JL, editors. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. pp. 1–8. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat05241.pub2>
30. Martcheva M. *An Introduction to mathematical epidemiology* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2015. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4899-7612-3>
31. Cappelle J, Duong V, Pring L, Kong L, Yakovlev M, Prasetyo DB, et al. Intensive circulation of Japanese Encephalitis virus in peri-urban sentinel pigs near Phnom Penh, Cambodia. Barrera R, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10: e0005149. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005149> PMID: 27926937
32. Lindahl J. Japanese encephalitis virus in pigs and vectors in the Mekong Delta: with special reference to urban farming. Department of Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences (SLU). 2012.
33. Ahumada JA, Lapointe D, Samuel MD. Modeling the population dynamics of *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae), along an Elevational Gradient in Hawaii. *J Med Entomol*. 2004; 41:1157–1170. PMID: 15605655
34. Becker N, Petric D, Gomba M, Boase C, Madon M, Dahl c., et al. *Mosquitoes and their control*. Heidelberg: Springer.; 2010.
35. Birley MH, Rajagopalan PK. Estimation of the survival and biting rates of *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1981;(3):181–186. PMID: 7328603
36. Samuel P, Gajanana A. Japanese Encephalitis virus infection in mosquitoes and its epidemiological implications. *ICMR Bulletin*. 2000; (3)4.
37. Gajanana A, Rajendran R, Samuel P, Thenmozhi V, Tsai T, Kimura-Kuroda J, et al. Japanese encephalitis in South Arcot district, Tamil Nadu, India: a three-year longitudinal study of vector abundance and infection frequency. *J Med Entomol*. 1997; 34: 651–659. PMID: 9439119
38. Hethcote HW. Qualitative analyses of communicable disease models. *Math Biosci*. 1976; 335–356.
39. Gamerman D, Lopes HF. *Markov chain Monte Carlo: stochastic simulation for Bayesian inference*. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2006.
40. Haario H, Saksman E, Tamminen J. An adaptive Metropolis algorithm. *Bernoulli*. 2001; 223–242.
41. Chowell G, Hyman J, Bettencourt L, Castillo-Chavez C, editors. *Mathematical and statistical estimation approaches in epidemiology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-2313-1>
42. Gelman A, Carlin J, Stern H, Dunson D, Vehtari A, Rubin D, editors. *Bayesian data analysis*. 3. ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press/Chapman & Hall; 2013.
43. Kermack WO, McKendrick AG. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc R Soc Lond Ser A*. 1927; 115: 700. <https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>

44. Andreasen V. The final size of an epidemic and its relation to the basic reproduction number. *Bull Math Biol.* 2011; 73: 2305–2321. <https://doi.org/10.1007/s11538-010-9623-3> PMID: 21210241
45. Brauer F. A final size relation for epidemic models of vector-transmitted diseases. *Infect Dis Model.* 2017; 2: 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2016.12.001> PMID: 29928726
46. Van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci.* 2002; 180: 29–48. PMID: 12387915
47. Diekmann O, Heesterbeek J, Roberts M. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface.* 2010; 7: 873–885. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0386> PMID: 19892718
48. Faivre R, Iooss B, Mahévas S, Makowski D, Monod H. Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux sciences de la nature et de l'environnement. Ed. Quae. Versailles, France; 2013.
49. Keeling M, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* Princeton: Princeton University Press; 2011.
50. Cruzpacheco G, Esteva L, Montanohirose J, Vargas C. Modelling the dynamics of West Nile Virus. *Bull Math Biol.* 2005; 67: 1157–1172. <https://doi.org/10.1016/j.bulm.2004.11.008> PMID: 16125762
51. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2014. Available: <http://www.R-project.org/>
52. Hsu S, Chang L, Lin S, Chuang T, Ma C, Inoue Y, et al. The effect of vaccination with a live attenuated strain of Japanese encephalitis virus on stillbirths in swine in Taiwan. *Bull World Health Organ.* 1972; 46: 465. PMID: 4340690
53. Sasaki O, Karoji Y, Kuroda A, Karaki T, Takenokuma K, Maeda O. Protection of pigs against mosquito-borne Japanese encephalitis virus by immunization with a live attenuated vaccine. *Antiviral Res.* 1982; 2: 355–360. PMID: 6131643
54. Cleton NB, Bosco-Lauth A, Page MJ, Bowen RA. Age-Related susceptibility to Japanese Encephalitis virus in domestic ducklings and chicks. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 90: 242–246. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0161> PMID: 24394476
55. Miller E, Huppert A. The effects of host diversity on vector-borne Ddisease: The conditions under which diversity will amplify or dilute the disease risk. Arez AP, editor. *PLoS One.* 2013; 8: e80279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080279> PMID: 24303003
56. Lord C, Woolhouse M, Heesterbeek J, Mellor P. Vector-borne diseases and the basic reproduction number: a case study of African horse sickness. *Med Vet Entomol.* 1996; 10: 19–28. PMID: 8834738
57. Turner J, Bowers R, Baylis M. Two-Host, Two-Vector Basic Reproduction Ratio (R0) for Bluetongue. Gomez-Gardenes J, editor. *PLoS One.* 2013; 8: e53128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053128> PMID: 23308149
58. Vaughn DW, Hoke CH Jr. The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol Rev.* 1992; 14: 197–221. PMID: 1337744
59. Dutta P, Sarmah CK, Borah J, Khan SA, Mahanta J, Khan AM. The Effect of Insecticide-Treated Mosquito Nets (ITMNs) on Japanese Encephalitis Virus Seroconversion in Pigs and Humans. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84: 466–472. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0270> PMID: 21363988

3. Conclusion

A notre connaissance, il s'agit là d'une étude pour évaluer l'existence d'une transmission directe entre porcs dans des conditions naturelles en utilisant la modélisation mathématique et des données sérologiques de porcs. Les résultats obtenus avec les trois jeux de données dans cette étude ont montré que l'hypothèse de l'existence d'une transmission directe entre porcs ne peut être exclue dans le contexte Cambodgien. Cependant, la transmission directe entre porcs ne peut pas à elle seule soutenir une épidémie. Le modèle avec la transmission directe entre porcs décrit le mieux les données empiriques de séroconversion des porcs au VEJ dans des fermes au Cambodge. Avant cette étude, la transmission directe entre porcs dans des conditions de terrain, dans des zones où la maladie est endémique n'avait pas été évaluée. Ceci malgré les résultats d'une étude expérimentale récente démontrant l'existence d'une transmission directe entre porcs par voie nasale. Avec des données empiriques nous avons quantifié la part de la transmission directe. Notre approche de modélisation fournit une alternative utile aux études expérimentales pour étudier le rôle de la transmission directe entre les porcs, par voie nasale, dans des conditions de terrain. Les résultats de cette étude doivent être confirmés (i) avec un modèle intégrant des données sur l'abondance et la dynamique de populations des moustiques et (ii) dans d'autres environnements éco-climatiques, en particulier dans les zones tempérées comme la Chine et le Japon, où la transmission se produit principalement pendant l'été et l'automne. Dans ces zones, la transmission directe entre porcs pourrait faciliter la persistance du virus pendant les saisons froides. L'analyse de sensibilité du modèle nous a permis d'identifier les paramètres importants, paramètres pour lesquels nous devons améliorer nos connaissances pour améliorer les prédictions du modèle et bien contrôler le système biologique. Quelle que soit la condition éco-climatique, la dynamique de renouvellement des porcs qui apporte une proportion de porcs sensibles est cruciale pour expliquer l'intensité de la transmission de l'EJ. Des stratégies de gestion des élevages de porcs par bandes pourraient interrompre la circulation du virus. Cette nouvelle caractéristique épidémiologique devrait être prise en compte dans les programmes visant à réduire la transmission de l'EJ en Asie du sud-est. Les résultats de cette étude peuvent contribuer à la compréhension de la dynamique de transmission et potentiellement au contrôle de l'EJ, une zoonose.

Partie III

Identification de stratégies de contrôle de la dynamique de transmission de l'encéphalite Japonaise chez les porcs, évaluation des facteurs de risques chez l'Homme et du rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination par rapport à l'absence de la vaccination des truies gestantes

Dans cette partie nous nous intéressons à des stratégies de contrôle de la dynamique de transmission du VEJ, des stratégies qui pourraient permettre de baisser l'incidence de l'EJ et les avortements des truies. Comme contrôles, nous nous sommes intéressés à la lutte anti-vectorielle, la vaccination des truies avant leur première gestation et notamment à la stratégie de gestion des porcs en bandes en agissant sur l'intervalle des mises-bas entre deux bandes successives de truies. Nous sommes partis du meilleur modèle épidémiologique développé dans la Partie II pour développer un nouveau en lui intégrant la gestion des porcs en bandes et en tenant compte de la dynamique saisonnière de la population de moustiques. Nous avons ajouté des termes supplémentaires à ce modèle, termes liés aux différents contrôles et aux avortements des truies que nous avons intention d'étudier. Nous avons représenté la dynamique d'infection en assumant une transmission directe entre porcs d'une même bande et une transmission vectorielle entre porcs de différentes bandes, c'est-à-dire une transmission vectorielle entre l'ensemble des porcs dans la ferme. Finalement, nous avons obtenu un modèle épidémiologique déterministe $MSIR - SEI$, $MSIR$ pour la population porcine et SEI pour la population des moustiques. Ce modèle en temps continu a été couplé à un modèle de dynamique de population de porcs en temps discret structuré pour représenter différentes pratiques d'élevage au niveau d'un village ainsi que la gestion d'élevage semi-industriel de porcs. Nous nous sommes intéressés aux fermes de type naisseur-engraisseur gérées en bandes, conduisant à un système de gestion des porcs par bandes. Une ferme de type naisseur-engraisseur est une ferme dans laquelle nous trouvons des cochettes (jeunes femelles qui n'ont jamais fait des mises-bas), des truies reproductrices (femelles adultes) et des porcelets (jeunes porcs). Nous avons utilisé le modèle pour évaluer le risque pour les humains travaillant dans les fermes, ceux vivant autour des fermes ainsi que ceux au niveau des abattoirs. Nous avons évalué le coût-efficacité de la vaccination des truies avant leur première gestation.

Cette partie a fait l'objet d'un article soumis pour une publication dans le journal Plos Neglected Tropical Disease. Elle a également fait l'objet d'une communication orale au congrès international (Mathematical Biology Modeling Days of Besançon (MB2), 2018) à Besançon, France.

Chapitre 2

Modélisation et évaluation de la combinaison de la vaccination, de la lutte anti-vectorielle et de la gestion des troupeaux de porcs en bandes pour lutter contre la transmission du virus de l'encéphalite Japonaise en Asie du sud-est

1. Résumé de l'article

L'EJ est une maladie à transmission vectorielle, son cycle épidémiologique est complexe et mal connu. Le VEJ est un *Flavivirus* transmis aux animaux et aux humains par des moustiques lors des repas sanguins. Les porcs sont les hôtes amplificateurs du virus et les humains sont des hôtes culs-de-sac épidémiologiques. Chez l'Homme, la plus part des cas par le VEJ sont bénins ou asymptomatiques, mais dans quelques rares cas la maladie peut être grave, parfois elle peut conduire à la mort. Tandis que chez les porcs, l'EJ est une maladie reproductive; généralement les porcs adultes ne présentent aucun signe d'infection dû à la maladie. Chez les truies non gestantes, l'infection par le virus est généralement asymptomatique. Cependant, les truies gestantes qui contractent la maladie pourraient avorter, ou donner naissances à des fœtus momifiés, ou à des porcelets mort-nés ou faibles causant ainsi des pertes économiques aux éleveurs. La transmission directe entre porcs peut se produire par contact direct. A ce jour, il n'y a pas de traitement contre l'EJ; mais des vaccins efficaces sont disponibles. Malgré la vaccination chez l'Homme, l'EJ demeure la principale cause d'encéphalite humaine en Asie du sud-est. Vu le coût des vaccins et un renouvellement permanent des porcs, les éleveurs préfèrent vacciner les truies gestantes avant leur première gestation pour qu'elles aient des anticorps, ainsi éviter les avortements. Plusieurs autres mesures de contrôle peuvent réduire l'incidence de l'EJ chez les porcs, donc le risque de la maladie pour l'Homme. Les deux contrôles communs sont la vaccination et la lutte anti-vectorielle. Un contrôle complet et l'éradication de l'EJ par la vaccination est peu probable. La vaccination peut aider à prévenir l'infection par l'EJ chez l'Homme et chez les porcs. La vaccination des truies à elle seule ne peut être durable en raison d'un renouvellement permanent des porcs et d'un coût élevé du vaccin. Réduire la densité vectorielle ou le contact entre hôtes et vecteurs est un autre moyen de lutte. La lutte anti-vectorielle peut permettre de briser le cycle de l'infection en contrôlant la population de moustiques, mais cela est souvent impraticable. Une des idées auquel nous avons pensé pour interrompre le cycle d'infection est la gestion des truies en bandes. La gestion des truies en bandes permet d'élever une forte proportion de porcs immuns, ainsi elle pourrait aider à réduire la circulation virale. Comprendre à la fois la dynamique de transmission chez les porcs et déterminer ou améliorer des stratégies de lutte contre le VEJ est crucial pour réduire l'incidence chez l'Homme et chez les porcs ainsi que les pertes économiques dues aux avortements pour les éleveurs de porcs.

Nous avons construit un modèle épidémiologique de la dynamique de transmission du VEJ pour évaluer les combinaisons de mesures de contrôle sur (i) la persistance du virus dans les fermes, (ii) les avortements des truies, (iii) la prévalence chez les moustiques, (iv) la prévalence chez les porcs, et (v) évaluer le rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination des truies avant leur première

gestation par rapport à l'absence de la vaccination au niveau d'un village et au niveau d'un élevage de porcs semi-industrielle en Asie du sud-est.

Nous sommes intéressés à des élevages de type naisseur-engraisseur. La lutte anti-vectorielle, la vaccination des truies avant leur première insémination et la stratégie de gestion des porcs par bandes en agissant sur l'intervalle des mises-bas entre deux bandes successives de truies sont les trois différents contrôles qui ont été testés dans cette étude. Nous avons pris en compte de la dynamique saisonnière de la population de moustique. La prise en compte de celle-ci est essentielle pour décrire la dynamique de transmission de l'EJ.

Nous avons utilisé les valeurs des paramètres épidémiologiques qui ont été estimés dans la Partie II. Les valeurs des paramètres qui décrivent la conduite en bandes ont été tirées dans la littérature. Nous avons fait une exploration systématique de l'espace des trois paramètres de contrôles. Nous avons fait une étude numérique du modèle, pour cela nous avons supposé que le système épidémiologique atteint un cycle limite, c'est-à-dire que celui-ci se stabilise au bout de 12 ans représentant ainsi la durée de simulation du modèle. Nous avons utilisé les deux dernières années de simulations pour étudier les différentes stratégies de contrôle au niveau village et ferme industrielle, pour cela nous avons considéré cinq variables de sorties du modèle, des indicateurs épidémiologiques à savoir : (a) le nombre maximale de truies compatible avec une extinction de l'EJ, (b) le taux d'avortement chez les porcs a été analysé comme un indicateur de pertes économiques induites par le VEJ pour l'éleveur, (c) la rentabilité de la vaccination a été étudiée lors de l'utilisation de celle-ci, sur la base du rapport bénéfice/coût de la vaccination des truies gestantes, (d) la proportion moyenne de moustiques infectieux a été choisie comme un indicateur de l'exposition des fermiers et des personnes vivant autour de la ferme aux piqûres infectieuses, et (e) la proportion moyenne de porcs virémiques parmi les porcs envoyés à l'abattoir a été choisie comme un indicateur de l'exposition des personnes travaillant dans l'abattoir et des personnes vivant autour de l'abattoir. Nous avons réalisé une analyse de sensibilité en utilisant une méthode basée sur l'analyse de variance.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent qu'il est possible réduire l'incidence et les pertes économiques dues aux infections par le VEJ à travers des stratégies de contrôle, par conséquent le risque de transmission à l'Homme. Nos résultats montrent que la lutte anti-vectorielle est le meilleur moyen pour contrôler le VEJ. La vaccination des truies gestantes baisse les avortements comme nous l'espérons. Paradoxalement, si le contrôle vectoriel est moyen l'efficacité de la vaccination pourrait être compromise. La gestion d'élevages en bandes a un faible impact sur l'incidence et les avortements, par conséquent sur le contrôle de l'EJ.

2. Article 2

1 **Modelling and assessment of combining gilt vaccination, vector control and pig herd management to**
2 **control Japanese Encephalitis virus transmission in Southeast Asia**

3 **Short title : Controlling Japanese encephalitis in Southeast Asia**

4 **Alpha Oumar Diallo^{§, 1,2,3}, Véronique Chevalier^{§, 1,2,3 *}, Julien Cappelle^{1,2,4}, Raphael Duboz^{1,2,3}, Didier**
5 **Fontenille⁵, Benoit Durand⁶**

6

7 ¹CIRAD, UMR ASTRE, Phnom Penh, Cambodia.

8 ²ASTRE, Univ Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France.

9 ³Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia.

10 ⁴UMR EpiA, INRA, VetAgro-Sup, F-69280, Marcy l'étoile, France.

11 ⁵Institut Pasteur du Cambodge (IPC), Phnom Penh, Cambodia.

12 ⁶University Paris Est, Anses, Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France

13 § These authors contributed equally

14 *Corresponding author

15 chevalier@cirad.fr

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25 **Abstract**

26 Despite existence of human vaccines, Japanese Encephalitis (JE) remains a prominent public health
27 problem in Southeast Asia (SEA). JE is caused by a Flavivirus which is transmitted between pigs, the main
28 amplifying hosts, by *Culex* mosquito bites. Therefore, sow vaccination, pig herd management and vector
29 control –or a combination of these three potential control measures, might constitute additional control
30 measures contributing to reduce JE health impact in humans, and economic losses in pig farms. We built a
31 deterministic metapopulation model, combining a pig and a *Culex* mosquito vector population, to represent
32 JE virus (JEV) transmission dynamic within a pig herd. The dynamic of the epidemiological systems resulted
33 from an infectious process, operating in continuous time, combined with the pig breeding process that was
34 modeled based on discrete events occurring instantaneously. We used this model to simulate JEV
35 transmission within a continuum of plausible pig breeding systems encountered in SEA, ranging from
36 backyards to semi-commercial systems. We then analyzed the joint effects of the three tested control
37 measures, namely sow vaccination, pig herd management and vector control, on several indicators
38 characterizing (i) the ability of different pig breeding systems to be simultaneously profitable and allow JEV
39 eradication in the herd, (ii) the impact of JE on pig production and the profitability of gilt vaccination, and
40 (iii) the risk for human beings living in the vicinity of pig herds and/or near pig slaughterhouses. According
41 to our model, herd management has no effect on JEV circulation. Vector control alone is a major control tool
42 but shows paradoxical effects that should be considered in any mosquito based control strategy. Combining
43 sow vaccination and vector control could be an alternative or an additional measure to human vaccination to
44 efficiently reduce both JE incidence in humans and the economic impact of JE infection on pig breeding.

45 **Author summary**

46 Japanese Encephalitis (JE) still has an important impact on human health in Southeast Asia. Human
47 vaccination is an efficient tool to protect humans but it may not be effective against emerging strains, and
48 poor or remote population may not be able to afford it. Severe outbreaks still occur. JE virus (JEV) is primar-
49 ily transmitted between pigs and mosquitoes. When infected after sexual maturity, pigs show reproduction
50 disorders leading to economic losses. We propose a modelling approach to investigate the joint effect of
51 three additional control measures, namely sow vaccination, vector control, and pig herd management on JEV
52 transmission dynamic, risk for humans and pigs, and pig breeding sustainability.

53 According to our results, vector control, associated or not with sow vaccination, may be an efficient tool to
54 reduce JE incidence in both human and pigs.

55 **Keywords:** Japanese encephalitis virus, sow vaccination, vector control, swine herd management, sustaina-
56 bility, modelling

57 **Introduction**

58 Despite vaccination, Japanese Encephalitis (JE) remains the most important cause of human enceph-
59 alitis in several Asian countries and the Pacific (1-4). JE is caused by a Flavivirus (Flaviviridae family) (5)
60 which is transmitted between pigs, the main amplifying hosts, by mosquito bites, especially *Culex*
61 *tritaeniorhynchus* (6, 7). Although JE is known as vector-borne disease, direct transmission may occur be-
62 tween pigs (8, 9). It is admitted that Ardeid birds such as Egrets and Herons are the natural maintenance res-
63 ervoir (10-12). However other animal species may play a role in the maintenance of the virus (13). In partic-
64 ular, domestic birds may also play a role in transmission processes: an experimental study demonstrated that
65 young ducks and chicken produce a sufficient viremia to infect mosquitoes when biting (14) and preliminary
66 serological results obtained from chickens sampled in Cambodia (P. Dussart, pers. com; S1 Letter) show that
67 they are exposed and produce antibodies against JE. Humans and horses are dead-end hosts (1-4). JE is
68 therefore predominantly a rural disease, even if recent studies showed that peri-urban and urban areas are
69 also affected (15-17).

70 Each year, JE causes around 68,000 human cases (18). Clinical encephalitis occurs in 1/50 to 1/1000 cases,
71 mostly in children. Then fatality rate can reach 30%, and 30 to 50% of survivors may remain with definitive
72 neurological or psychiatric sequelae. There is no licensed anti-JE drugs available, and the management of
73 patients remains symptomatic (4). In pig JE infection is symptomatic only when occurring after sexual ma-
74 turity (after the age of 8 months). In this case the infection can be responsible for reproductive disorder, such
75 as fetal abortion, stillbirth in infected sows and infertility in boars. Infected piglets can also display fatal neu-
76 rological signs. JE infection in pigs may thus impact breeder livelihood in countries where pig production is
77 the main or one of the main income sources for households (19-21).

78 To protect humans against JE infection, vaccines have been available since the 1930s and are used
79 internationally (22, 23). Several cost-effectiveness analyses has shown that JE routine or campaign based
80 vaccination reduce JE incidence, especially in children (24-28). An analysis incorporating 14 endemic coun-

81 tries estimated that campaign and routine vaccination would allow to save about USD 19 million in acute
82 hospitalization costs (29). However, human cases still occur.

83 Recently recommended in temperate or sub-tropical areas to reduce losses due to late infections in
84 sows, pig vaccines, that are commercially available in Asia, may contribute to reduce JE virus (JEV) trans-
85 mission within pig populations, thus the risk of human infection. These vaccines are widely used in Japan,
86 Taiwan and South Korea (30-32). In Korea, a program of vaccination with a live-attenuated strain [An-
87 yang300] (33) conducted throughout the country for the past 30 years has reduced incidence of disease in
88 swine (34-35). A modelling survey performed in northern Bangladesh suggested that vaccinating 50% of the
89 total pig population each year would result in an 82% reduction in the annual incidence of JE in pigs (36). A
90 combined use of human and pig vaccination may thus be efficient under given socio-economic environmen-
91 tal and epidemiological conditions to significantly reduce JE impact on public health and pig production (23,
92 37).

93 However, both human and pig vaccination have limitations. Human vaccines are expensive, require multi-
94 ples doses, and remote and/or poor people may not be able to afford it. Some of these human vaccines may
95 not be 100% effective as demonstrated in (38). Additionally, human vaccination alone cannot stop virus
96 circulation, and human cases may re-occur in case of vaccination failure or emergence of a new strain for
97 which current vaccine is not efficient: JE reemerged in South Korea (2010-2015) where vaccination is pre-
98 sumed to have failed to induce lifelong immunity so that older age groups became susceptible again (39).
99 Regarding to pigs, immunity coverage may be hard to sustain due to a rapid turnover of populations and a
100 high unit cost (30). In addition, JEV may still circulate within pig populations, even when vaccinated, as
101 suggested by the results of the vivo challenge performed in Garcia-Nicolas et al (40). However, as a matter
102 of fact, pig vaccination program held in Korea did contribute reducing incidence of disease in pigs but did
103 not prevent outbreaks in the human population in recent years (34). In addition, human and pig vaccines are
104 based on genotype III (GIII) viruses, the dominant circulating genotype in Asia. However there are now
105 several evidence of the replacement of GIII by GI that could negatively modify the effectiveness of current
106 vaccines (41-43). Lastly, the currently available vaccines do not confer full protection against the emerging
107 JEV genotype V strain (44-45).

108 Given high and probably under-reported incidence of JE (2), nascent or uncomplete or partially effi-
109 cient human vaccination programs in some Southeast Asian countries, and poverty that prevent people from

110 being vaccinated or even being informed about JE risk, there is an urgent need to provide recommendations
111 for additional control measures that would significantly reduce JE incidence in Southeast Asia (SEA). As
112 stated in (23), pig vaccination, pig herd management and vector control –or a combination of these three
113 potential control measures, might substantially reduce JEV transmission within pig populations, thus the risk
114 of human disease. In endemic areas, pigs acquire an immunity during the first months of life through colos-
115 trum intake and absorption of maternal antibodies (46). They may keep these maternal antibodies up to 3
116 months (47). Once infected with JEV and seroconverted, pigs remain immune at least three years (48). Since
117 pig’s life expectancy is usually shorter than three years, one can consider pigs as lifelong immunized after
118 JEV infection. Depending on pig herd size and herd management practices, in particular the duration be-
119 tween two successive litters that can be controlled through insemination synchronization, and age at slaugh-
120 tering, the proportion of immune pigs within a herd may vary and favor or reduce viral circulation between
121 pigs. Vector control can help breaking JE transmission cycle as well, either by targeting adult mosquitoes
122 through insecticide spraying, or juvenile stages with larvacides such as *Bacillus thuringiensis* toxin, extracts
123 of *Piper retrofractum* (Piperaceae) or essential oils as oviposition deterrents (49-52). Use of mosquito nets,
124 either for humans or animals, is also a very effective way to protect them from mosquito bites.

125 In this work, we analyzed how different combinations of the above-mentioned control measures, i.e.
126 sow vaccination, vector control and pig herd management, could help decrease the risk of JEV transmission
127 to humans and the impact of JE on sows and pig production in rural environments of SEA. To achieve this
128 goal, we built a deterministic metapopulation model that simulated JEV transmission dynamic within a pig
129 herd. We first used this model to compute the yearly limit cycle of JEV transmission dynamics within herds
130 of the two main pig breeding modes encountered in SEA, namely backyards and semi-commercial systems
131 (53). Based on a systematic exploration of the model parameter space, we then simulated the possible com-
132 binations of the 3 proposed control measures, to analyze their joint effects on several indicators characteriz-
133 ing: (i) different pig breeding systems that may, at the same time, be profitable and to allow JEV eradication in
134 the herd, (ii) the impact of JE on pig production and the profitability of vaccination, and (iii) the risk for hu-
135 man beings living in the vicinity of pig herds and/or near pig slaughterhouses.

136 **Materials and methods**

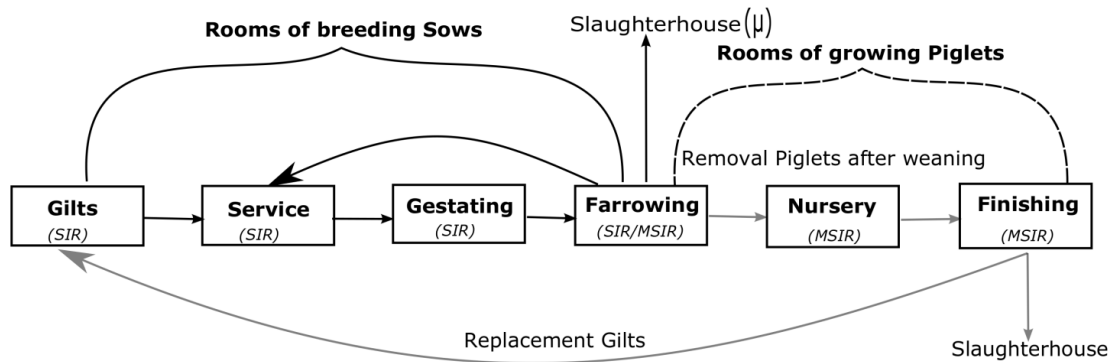
137 *General characteristics of pig breeding in Southeast Asia*

138 In most of Southeast Asian countries (Myanmar, Thailand, Laos, Vietnam, Cambodia, Indonesia,
139 Malaysia, Singapore and the Philippines), pig is the most important livestock species and pork is the most
140 preferred meat. Pig rearing is particularly important for smallholders' livelihood in rural communities, con-
141 tributing about 20-30% of the rural household income, and even up to 41% in Northern Vietnam (54). Be-
142 cause of industrialization of farming system and transformation of smallholder backyard system to more
143 commercial farming system in response to market demand, pork production in SEA has been growing rapid-
144 ly over the last decades. However, and except in Thailand where around 80% of pigs produced are from in-
145 tensive farming systems, smallholders and semi-commercial farms remain predominant, in particular in rural
146 areas. In Vietnam, Laos, The Philippines and Cambodia, about 80% of pigs are raised by smallholders. Most
147 households of rural areas keep less than 5 pigs (55-57), against 5 to 15 in peri-urban areas or in semi-
148 commercial farms (56). In the Philippines and Vietnam, a small farm has less than 20 pigs. In Myanmar, the
149 percentage may go above 90% as commercial pig farming accounts for only a small portion of total pig pro-
150 duction. In Cambodia less than 1% of pig producers operate on a commercial level. These farms are well-
151 equipped, and are protected against pathogen introduction (58-59). Large scale pig farms account for 15-20%
152 of the total SEA pig population. Of these, about 15% belongs to medium scale and 5% belongs to large scale
153 (60).

154 Regarding backyards and semi-commercial farms, keeping pigs in confinements is common in peri-
155 urban areas, and tends to increase in rural areas. Breeding systems generally comprise three to six pens,
156 which are most likely to be closed by solid walls. Breeders generally own from one to three sows. In "fat-
157 tener production" one-month-old piglets are purchased from other farms and raised for slaughter. Some
158 households raise only sows that produced piglets that are sold for fattening. Others apply a 'farrow-to-finish'
159 system: piglets born and are raised for slaughter in the same household. Some households applied different
160 combinations of these systems (56). Reproduction is usually not synchronized by farmers in backyard sys-
161 tem, where free based natural breeding is still predominant and payment for boar services is usually in cash or
162 in kind. Oppositely, in semi commercial and commercial farms, synchronization allow breeders to alternate
163 pregnancies and guarantee the simultaneous presence of more than one age group in the farm, to secure a
164 production flow of piglets throughout the year or at pre-identified periods. Sows usually give birth 2 to 2.5
165 times a year to piglets which are raised until 6 to 8 months of age and then sent to slaughterhouse.

166 *Model*

167 The epidemiological system was modeled by a host population (a pig herd) combined with a *Culex*
 168 mosquito vector population (mosquitoes). The dynamic of the epidemiological systems resulted from two
 169 distinct processes: the infectious process, operating in continuous time was adapted from (61), whereas the
 170 pig breeding process was modeled based on discrete events occurring instantaneously. A graphical
 171 representation of pig breeding processes and associated infectious dynamics is provided in Fig 1.
 172



173
 174 Fig. 1. Graphical representation of pig breeding processes and associated infectious dynamics. The white
 175 boxes represent the 6 different types of rooms corresponding to each of pig physiological stages. Black and
 176 grey solid arrows indicate the breeding sow and growing piglet flows respectively. Black curly brackets
 177 indicate rooms where breeding sows are located and black dash curly brackets shows the rooms where
 178 piglets are growing. Susceptible-Infectious-Removed (SIR) dynamics are running in Gilt, Service and
 179 Gestating rooms, whereas Maternal- Susceptible-Infectious-Removed (MSIR) dynamics are running in
 180 Farrowing and Nursery rooms; both SIR and MSIR are running in Finishing room.

181

182 State variables

183 The host population represented a pig production unit in which breeding sows give birth to piglets.
 184 These piglets grow, are fattened and finally sent to the abattoir. This host population was divided into
 185 subgroups of pigs, named hereafter batches, composed of one or several pigs which shared the same
 186 production status. Four possible production statuses were distinguished: empty sows, the so-called gilts (*Fe*),

187 gestating sows (Fg), aborted sows (Fa), and growing pigs (Pg), the set of which was denoted $A =$
 188 $\{Fe, Fg, Fa, Pg\}$.

189 Each batch was assumed to be raised in a distinct location which may be a pen or a permanent building
 190 (termed below rooms), with possible direct contacts between animals parked in the same room, but not
 191 between animals located in distinct rooms. Six types of rooms were distinguished: the gilt room (where
 192 nulliparous sows were raised), several service rooms (where sows were placed for insemination), gestating
 193 rooms (where pregnant sows were parked), farrowing rooms (where sows gave birth to piglets, and where
 194 suckling piglets remain with their mother until weaning), nursery rooms (where piglets were placed after
 195 weaning) and finishing rooms (where growing pigs were fattened before being sent to the abattoir). The set
 196 of rooms was denoted $Z = \{z_0, z_1, \dots, z_m\}$, where z_0 was the gilt room.

197 Five health states were distinguished for hosts $H_h = \{M, S, I, R, V\}$, with:

- 198 - M : pigs are protected from JE infection by maternal antibodies,
- 199 - S : pigs are susceptible to JE infection,
- 200 - I : pigs are infected and infectious, both for the other pigs located in the same room, and for vectors
 201 (*i.e.* hosts are viremic),
- 202 - R : pigs are immune as a result of natural infection,
- 203 - V : pigs are immune as a result of vaccination.

204 The state of the host population was then represented by state variables X_j^i , which denoted the number of
 205 pigs in the health state X ($X \in H_h$), located in the room i ($i \in Z$), being under production status j ($j \in A$).

206

207 Three health states were distinguished for vectors $H_v = \{S, E, I\}$, with:

- 208 - S : vectors are susceptible to JE infection and may become infected if they bite a viremic host,
- 209 - E : vectors are infected but not yet infectious for hosts (extrinsic incubation period),
- 210 - I : vectors are infectious, and susceptible hosts may become infected if they feed upon them.

211 The state of the vector population was represented by three state variables S^v , E^v and I^v , denoting the
 212 number of vectors in each health state. Only adult mosquitoes were represented (eggs and larval stages were
 213 not taken into account).

214

215 *Infectious process*

216 The infectious process was described by a system of differential equations (Eqs. 1-5 for hosts, and Eqs.
 217 8-10 for vectors), with a daily time step. Piglets protected by maternal antibodies, in M state, lose these
 218 antibodies at a fixed rate δ . They then become susceptible (S state) (Eq. 1). Susceptible animals located in a
 219 given room i became infected (I state) when exposed to infectious bites of vectors (vector-based force of
 220 infection (FOI), λ_v) and/or when exposed to contacts with infectious pigs located in the same room (direct
 221 FOI, λ_d^i) (Eqs. 3a-3c). Infected gestating sows may abort with a probability α (Eq. 3c). As in (61), infected
 222 pigs were treated as immediately infectious, and we omitted the state “exposed”. Infected (viremic) pigs
 223 finally became immune (R state) at a fixed rate γ (the average duration of viremia was thus $1/\gamma$). Immunity
 224 induced by natural infection (R state) or by vaccination (V state) was assumed lifelong.

225

$$226 \quad (\text{Eq. 1}) \quad \frac{dM_j^i}{dt} = -\delta M_j^i$$

$$227 \quad (\text{Eq. 2}) \quad \frac{dS_j^i}{dt} = \delta M_j^i - S_j^i(\lambda_d^i + \lambda_v)$$

$$228 \quad (\text{Eq. 3a}) \quad \frac{dI_j^i}{dt} = S_j^i(\lambda_d^i + \lambda_v) - \gamma I_j^i \text{ for } j \in \{Fe, Pg\}$$

$$229 \quad (\text{Eq. 3b}) \quad \frac{dI_{Fg}^i}{dt} = S_{Fg}^i(\lambda_d^i + \lambda_v)(1 - \alpha) - \gamma I_{Fg}^i$$

$$230 \quad (\text{Eq. 3c}) \quad \frac{dI_{Fa}^i}{dt} = S_{Fg}^i(\lambda_d^i + \lambda_v)\alpha - \gamma I_{Fa}^i$$

$$231 \quad (\text{Eq. 4}) \quad \frac{dR_j^i}{dt} = \gamma I_j^i$$

$$232 \quad (\text{Eq. 5}) \quad \frac{dV_j^i}{dt} = 0$$

233 The direct FOI exerted by infectious on susceptible pigs in a given room i was assumed frequency-
 234 dependent, and depended on a transmission parameter β and on the proportion of infectious pigs (I state)
 235 among those located in the room i :

$$236 \quad (\text{Eq. 6}) \quad \lambda_d^i = \beta \frac{\sum_{j \in A} I_j^i}{\sum_{j \in A, k \in H_h} k_j^i}$$

237 The vector-based FOI exerted by infectious vectors on pigs was identical, whatever the room they were
 238 located in. It depended on the proportion of infectious mosquitoes in the vector population, on their biting
 239 rate a , and on the probability p that an infectious mosquito transmits the virus to a susceptible pig when

240 biting. Vector control measures reduced this vector-based FOI according to a parameter u representing the
 241 efficacy of vector control ($0 \leq u \leq 1$)

242 (Eq. 7) $\lambda_v = (1 - u) a p \frac{I^v}{M_j^i + S_j^i + I_j^i + R_j^i + V_j^i}$

243

244 Susceptible vectors (S state) became infected and entered the exposed compartment E (infected but not
 245 yet infectious) when biting a viremic host (Eq. 8). Infected vectors then became infectious at a fixed rate ε
 246 (the average duration of the extrinsic incubation period was thus $1/\varepsilon$), and remained infectious lifelong (Eqs.
 247 9-10). The renewal of the vector population resulted from a constant mortality rate
 248 μ_v (Eqs 8-10), and from the emergence of susceptible mosquitoes (S state), as no vertical transmission has
 249 been reported in JEV vectors (Eq. 8). The daily number of emergent mosquitoes compensated for the
 250 cumulated vector mortality over a yearly cycle, to obtain a stable limit cycle, with an average size of the
 251 vector population \bar{N} over this cycle. The daily number of emergent mosquitoes could either be constant, or
 252 seasonally vary, depending on the time-varying relative emergence level ψ_t .

253 (Eq. 8) $\frac{dS^v}{dt} = \mu_v \bar{N} \psi_t - S^v \lambda^v - \mu_v S^v$

254 (Eq. 9) $\frac{dE^v}{dt} = S^v \lambda^v - (\varepsilon + \mu_v) E^v$

255 (Eq. 10) $\frac{dI^v}{dt} = \varepsilon E^v - \mu_v I^v$

256 Vectors could feed upon any pig of the herd with the same probability (differences in animal sizes were
 257 not taken into account), and the FOI exerted by hosts on vectors (λ^v) thus depended on the proportion of
 258 viremic animals in the herd, on the biting rate a , and on the probability q for a susceptible vector to become
 259 infected when biting a viremic host. Vector control measures reduced this force of infection:

260 (Eq. 11) $\lambda^v = (1 - u) a q \frac{\sum_{i \in Z, j \in A} I_j^i}{\sum_{i \in Z, j \in A, k \in H_h} k_j^i}$

261 The time-varying relative emergence level ψ_t allowed to produce a constant emergence level (and thus a
 262 stable vector population size) when $\eta = 0$, or, when $\eta = 1$ a yearly sinusoidal cycle peaking at the calendar
 263 day ϕ (with $0 \leq \phi \leq 365$):

264 (Eq. 12) $\psi_t = 1 + \eta \cos\left(\frac{2\pi}{365}(t - \phi)\right)$

265

266 *Breeding process*

267 The breeding process was described by events occurring instantaneously. Their succession in time
 268 represented the reproductive cycle of a sow batch and the growth of their piglets, from birth to slaughter. The
 269 reproductive cycle of a sow batch was a (cyclic) sequence of three events: insemination, farrowing and
 270 weaning events. The production of finished pigs resulted from the (non-cyclic) succession of four types of
 271 events: farrowing, weaning, fattening and slaughter events. The synchronization of batches was controlled by
 272 the time interval Δ_{Batch} between successive inseminations of sow batches: $t_{\text{Insemination}}^j = t_{\text{Insemination}}^i +$
 273 Δ_{Batch} where i and j were the service rooms where the two successive sow batches were inseminated.

274

275 Insemination events. Sows located in the service room i were inseminated and moved to the first empty
 276 gestating room j : $X_{Fg}^j \leftarrow X_{Fe}^i$ (for each $X \in H_h$). If t_{Weaning}^i was the time at which this batch of sows had
 277 been separated from their piglets and placed into the service room, the insemination event occurred Δ_{Service}
 278 days later: $t_{\text{Insemination}}^i = t_{\text{Weaning}}^i + \Delta_{\text{Service}}$

279

280 Farrowing events. The sows located in the gestating room i were moved to the first empty farrowing room j
 281 (Ev. F1) where they gave birth to their piglet litters of size L . Piglets born from immune sows (R state) were
 282 assumed protected by maternal antibodies (M state) whereas other piglets were assumed susceptible (Ev. F2-
 283 F3):

284 (Ev. F1) $X_{Fe}^j \leftarrow X_{Fg}^i + X_{Fa}^i$ for each $X \in H_h$

285 (Ev. F2) $S_{Pg}^j \leftarrow L(M_{Fg}^i + S_{Fg}^i + I_{Fg}^i)$

286 (Ev. F3) $M_{Pg}^j \leftarrow L(R_{Fg}^i + V_{Fg}^i)$

287 For the batch of sows parked in the gestating room i after insemination at time $t_{\text{Insemination}}^i$, the farrowing
 288 event occurred $\Delta_{\text{Gestation}}$ days later: $t_{\text{Farrowing}}^i = t_{\text{Insemination}}^i + \Delta_{\text{Gestation}}$

289

290 Weaning events. At the end of the lactation period, the sows located in the farrowing room i were moved to
 291 the first empty service room j (Ev. W1-W3), whereas their piglets were moved to the first empty nursery
 292 room k (Ev. W5). Before being moved to the gestating room, some sows were culled with a culling rate μ .

293 They were replaced by young females from the gilt room z_0 , which could be vaccinated at that time if a
 294 vaccination strategy was implemented (Ev. W1-W4). Vaccinating non-susceptible animals was assumed to
 295 have no effect on animal health state.

296 (Ev. W1) $S_{Fe}^j \leftarrow (1 - \mu)S_{Fe}^i + (1 - 1_{vacc}) \mu B \frac{S^{z_0}}{\sum_{k \in H_h} k^{z_0}}$

297 (Ev. W2) $V_{Fe}^j \leftarrow (1 - \mu)V_{Fe}^i + 1_{vacc} \mu B \frac{S^{z_0}}{\sum_{k \in H_h} k^{z_0}}$

298 with $1_{vacc} = 1$ if vaccination was implemented, and 0 otherwise, and B the number of sows
 299 in a batch.

300 (Ev. W3) $X_{Fe}^j \leftarrow (1 - \mu)X_{Fe}^i + \mu B \frac{X^{z_0}}{\sum_{k \in H_h} k^{z_0}}$ for $X \in \{M, I, R\}$

301 (Ev. W4) $X^{z_0} \leftarrow X^{z_0} - \mu B \frac{X^{z_0}}{\sum_{k \in H_h} k^{z_0}}$ for each $X \in H_h$

302 (Ev. W5) $X_{Pg}^k \leftarrow X_{Pg}^i$ for each $X \in H_h$

303 For the batch of sows which had been placed in the farrowing room i and had given birth to their piglets at
 304 time $t_{Farrowing}^i$, the weaning event occurred $\Delta_{Lactation}$ days later: $t_{Weaning}^i = t_{Farrowing}^i + \Delta_{Lactation}$
 305

306 Fattening events. The batch of weaned piglets located in the nursery room i were moved to the first empty
 307 fattening room j : $X_{Pg}^j \leftarrow X_{Pg}^i$. This event occurred $\Delta_{PostWeaning}$ days after these piglets had been separated
 308 from their mother, weaned and placed into the nursery room i : $t_{Fattening}^i = t_{Weaning}^i + \Delta_{PostWeaning}$
 309

310 Slaughter events. All the finished pigs located in the fattening room i were sent to the abattoir, except a fixed
 311 number of females, kept for sow renewal. These latter were moved to the gilt room z_0 :

312 $X_{Fe}^{z_0} \leftarrow X_{Fe}^{z_0} + \mu B \frac{X_{Pg}^j}{\sum_{k \in H_h} k_{Pg}^j}$ for each $X \in H_h$.

313 This event occurred $\Delta_{Finishing}$ days after the pigs had entered the fattening room i : $t_{Slaughter}^i =$
 314 $t_{Fattening}^i + \Delta_{Finishing}$.

315

316 ***Initial conditions and parameterization***

317 The average size of the vector population \bar{N} over a yearly cycle was assumed proportional to the total
318 number of pigs in the initial state of the epidemiological system: $\bar{N} = \varphi \sum_{i \in Z, j \in A, X \in H_h} X_j^i(0)$, where φ is the
319 vector to host ratio, and $X_j^i(0)$ denotes the initial value of the state variable X_j^i for each $X \in H_h$. For sow
320 batches ($j \in \{Fe, Fg, Fa\}$), $X_j^i(0)$ was set to the number B of sows in a batch. For growing pig batches
321 ($j = Pg$), it was set to the product of the number of sows per batch by the litter size: $X_j^i(0) = B L$. The
322 number of batches (sows and growing pigs) as well as, for each batch, the date of the next event of the
323 breeding process, were fixed to satisfy the time interval Δ_{Batch} between two successive inseminations of sow
324 batches, and the above-described event-specific temporal constraints.

325 A consequence of this parameterization was that, for a given interval Δ_{Batch} between sow batches, the
326 total number of hosts (sows and growing pigs) in the initial state of the epidemiological system was
327 proportional to the number of sows per batch B . Furthermore, the overall dynamic of the whole
328 epidemiological system was also proportional to the number of sows per batch B , as (i) the size of the vector
329 population (averaged over a yearly cycle) was assumed proportional to the initial number of hosts, (ii) the
330 FOI exerted by direct contact between pigs was assumed frequency-dependent, (iii) the FOI exerted by
331 vectors on hosts depended on the proportion of infectious vectors, and (iv) the FOI exerted by hosts on
332 vectors depended on the proportion of viremic hosts. For these reasons, and without loss of generality, the
333 number of sows per batch B was set to 1, output variables based on animal counts being computed
334 conditionally to a given size of sow batches, by multiplying the value obtained with $B = 1$ by the specific
335 value of B .

336 The infection was initially seeded assuming that 0.1% of vectors were in I state, other mosquitoes being
337 initially in S state. All the hosts were initially placed in S state.

338 The parameters of the infectious and breeding processes, as well as the time intervals between breeding
339 events are given in Table 1. When the vector population size showed seasonal variations, the peak of vector
340 abundance was set to the end of July ($\phi = 7 \times 30.5$).

341 A time interval of 14 days (or more) with less than one viremic pig (I state) in the epidemic dynamic
342 was considered a proxy for epidemic die-out. Indeed, the lifespan of a *Culex* mosquito is between 21 and 30
343 days (62), and the intrinsic incubation period varies between 7 and 15 days (63,64). Assuming a newly
344 emerged female would bite a host and get infected the same day, it would become infectious 7 to 15 days

345 later. If it becomes infectious 7 days later, it will remain infectious between 14 days (lifespan of 21 days) and
 346 21 days (lifespan of 30 days). If the newly emerged female becomes infectious 15 days after emergence, it
 347 will remain infectious between 6 days (lifespan of 21 days) and 15 days (lifespan of 30 days). The average of
 348 the four preceding values (14, 21, 6, 15), 14 days, was considered the average duration of *I* state in vectors.
 349 Considering the minor role of direct transmission in disease dynamic (61) a consecutive duration of 14 days
 350 with less than 1 viremic pig (*I* state) would result, on average, in the death of all the infectious vectors,
 351 without any new infection of susceptible mosquitoes.

352

353 Table 1. Model parameter: description, values and references

Parameters	Description	Value	Values for SA	References
δ	Transfer rate from maternally protected to susceptible piglets, per day	0.03	NA	(47)
β	Transmission rate from infectious to susceptible pigs, per day	0.3	0.24; 0.3	(61)
γ	Pig recovery rate, per day	0.49	NA	(3,65)
μ_v	Mosquito death rate, per day	0.04	NA	(5,66)
a	Average daily biting rate per mosquito (average number of bites by mosquito and per pig), per day	0.25	0.2; 0.25	(67)
p	Probability that an infectious mosquito transmits JEV to a susceptible pig when biting	0.11	0.09; 0.11	(68)
ϵ	Transfer rate from an exposed mosquito to an infectious mosquito, per day	0.07	NA	(3,63,64)
q	Probability that a susceptible mosquito get infected when biting an infectious pig	0.37	0.3; 0.37	(68)
B	Number of sow by batch (sow)	1	NA	assumed
L	Size of litters (piglet)	11.5	9.2; 11.5	(69,70)
μ	Sows culling rate	0.16	0.16; 0.2	(69,70)
Δ_{Service}	Time in service room (day)	32	NA	(69,70)
$\Delta_{\text{Gestation}}$	Time in gestation room (day)	82	NA	(69,70)

$\Delta_{\text{Lactation}}$	Time in maternity room (day)	33	NA	(69,70)
$\Delta_{\text{PostWeaning}}$	Time in nursery room (day)	49	NA	(69,70)
$\Delta_{\text{Finishing}}$	Time in finishing room (day)	105	NA	(69,70)
η	Vectors population size	0; 1	0;1	assumed
Δ_{Batch}	Time intervals between two successive insemination of Sows batches (week)	3	NA	assumed
u	Efficacy of vector control	0.5	0.4; 0.5	assumed
v	Vaccination	0; 1	0;1	assumed
α	Probability that an infected sows aborts	0.65	0.52;0.65	(71)
φ	Ratio vectors per pig	67	67; 234	(61)
ϕ	Seasonal shift in time	7×30.5	NA	assumed

354

355

356 **Model exploitation**

357 *Transmission dynamics in two Southeast Asian typical breeding systems: village breeding units and semi-*
358 *industrial farms*

359 The two most common pig breeding systems encountered in Southeast Asia, a village breeding unit and a
360 semi-industrial farm, were modeled based on time interval Δ_{Batch} between successive inseminations of sow
361 batches. A semi-industrial farm represented a pig herd system where sow insemination is synchronized to
362 secure a production flow and sell piglets throughout the year or at pre-identified periods. We used the most
363 common time interval between sow batches , ie $\Delta_{\text{Batch}} = 21$ days (3 weeks) (72).

364 In a village breeding unit, the first “insemination” of gilts was considered uniformly distributed
365 throughout the year, with Δ_{Batch} set to 1 day to mimic real village conditions where pigs are roaming and
366 sows are naturally covered. A village breeding unit represented the set of smallholder backyards of a given
367 village. Each breeder was assumed to own a single sow and raise the piglets and fattening pigs born from this

368 sow. This backyard herd was represented by a batch composed of the unique sow (possibly with its litter), a
 369 single batch of weaned piglets and a single batch of finishing pigs, both corresponding to previous litters of
 370 the sow. These three batches were assumed to be kept in separate pens (represented by rooms in the model)
 371 allowing direct contacts within each pen, but not between pens. A village breeding unit was modeled by a set
 372 of such backyard herds, exposed to a unique vector population, without any synchronization of births
 373 between sows belonging to different smallholders. We assumed the village large enough to have each day, on
 374 average, the birth of one litter of piglets: Δ_{Batch} was thus set to 1. Considering the duration of the production
 375 cycle of a sow (147 days: see Table 1), this corresponded to a village composed of 147 smallholders.
 376 The limit cycle obtained after stabilization of the epidemiological system was characterized in four
 377 situations: a village breeding unit or a semi-industrial farm, in an area where the vector population size was
 378 either constant ($\eta = 0$) or showed seasonal variations ($\eta = 1$).

379

380 *Systematic exploration of parameter space and joint effect of control measures*

381 A systematic exploration of the parameter space was then performed for 3 parameters representing the 3
 382 tested control measures: the vaccination of gilts before their first insemination (1_{vacc}) with two values: 1 if
 383 vaccination was performed, and 0 otherwise; the efficacy of vector control (u) with 51 tested values
 384 regularly distributed between 0 (no vector control) and 1 (full vector control); and the time interval between
 385 insemination of sow batches (Δ_{Batch}), with 28 values regularly distributed between 1 day and 8 weeks. For
 386 each of the 2856 resulting triples, the model was run without ($\eta = 0$) or with seasonal variations of vector
 387 population size ($\eta = 1$). Each model run lasted a simulated period of 12 years, in order to reach the limit
 388 cycle, and the last two years of the simulation were used for the computation of five output variables:

- 389 - The maximal number of sows compatible with epidemic die-out: this output was chosen as a proxy
 390 for epidemic control at the epidemiological unit level (semi-commercial or village). For each
 391 possible consecutive period of 14 days, we computed the maximal value of the proportion of viremic
 392 hosts. The period of 14 days for which this value was minimal (q_{min}) was then selected. The maximal
 393 number of sows compatible with disease die-out was then $\frac{p_{sows}}{q_{min}}$ where p_{sows} was the average
 394 proportion of sows among the population of adult pigs during the selected period.

- 395 - The abortion rate in gilts: this output was chosen as a proxy for the economic losses induced by JE,
 396 and was estimated by the ratio of the total number of abortions to the total count of gilts entering a
 397 sow batch for their first insemination. This output variable was only computed when no vaccination
 398 was used in gilts (otherwise the number of abortions would by definition be null in the limit cycle)
- 399 - The profitability of vaccination: this variable was based on the benefit/cost ratio of vaccinating gilts.
 400 The benefit of vaccinating gilts was represented by the product of (i) the total number of avoided
 401 abortions A , (ii) the litter size L , and (iii) the average carcass weight of a finished pig (100 kg), and
 402 (iv) the net margin M per kg of finished pig carcass. The cost was modeled by the product of the
 403 total number of gilts vaccinated V by the unitary cost of vaccination C (i.e. cost of a vaccine dose
 404 and of its administration to an animal). The vaccination was considered profitable if the benefit/cost
 405 ratio was greater than one: $\frac{100 A L M}{V C} \geq 1$, i.e. if $\frac{100 A L}{V} \geq \frac{C}{M}$. Neither the net margin M nor the unitary
 406 cost of vaccination C could be easily determined and these economic indicators may widely vary
 407 according to the country and period. For this reason we analyzed the ratio $\frac{100 A L}{V}$, considered as the
 408 threshold value of the ratio $\frac{C}{M}$ below which vaccinating gilts is profitable: if the number of avoided
 409 abortions A is very low, the unitary cost of vaccination has to be also very low for the vaccination of
 410 gilts to be profitable. Conversely, if the number of avoided abortions A is very high, vaccinating
 411 sows may become profitable even if the vaccine is expensive.
- 412 - The average proportion of infectious mosquitoes: this variable was chosen as a proxy for the
 413 exposure to infectious bites of the farmer and his family, as well as the population living around the
 414 semi-commercial farm or in the village
- 415 - The average proportion of viremic animals among pigs sent to the abattoir: this last output was used
 416 as a proxy for the exposure of slaughterhouse staff, and of the population living around the
 417 slaughterhouse.

418 The model was implemented using the R statistical software (R version 3.2.3) (73).

419

420 *Sensitivity analysis*

421 Sensitivity Analysis (SA) was performed to rank model parameters according to the influence of their
 422 value on four of the above output variables: the maximal number of sows compatible with epidemic die-out,

the average proportion of abortions among gestating sows, the average proportion of infectious mosquitoes, and the average proportion of viremic animals among pigs sent to the abattoir. SA was separately performed for the two specific epidemiological systems described above: the village breeding unit and the semi-industrial farm. All the model parameters were considered in both SA (except purely biological or zootechnical parameters which were considered fixed) with two values per parameter: the default value and the default value lowered by 20% (Table 1). A two level factorial experimental design was used, resulting in 2^{11} distinct combinations of parameter values. Data were analyzed using a classical analysis of variance (ANOVA) method, taking into account the main effect and first order interactions. Sensitivity indices were then computed, one for each parameter, and one for the interactions between parameter pairs (74). These indices reflected the proportion of variance in the model outputs induced by the variation of the parameter (or parameter pair) values. Parameters were finally ranked from the most influential to the least one. Sensitivity analysis was performed using the R statistical software (R version 3.2.3) with the package “aov” (73).

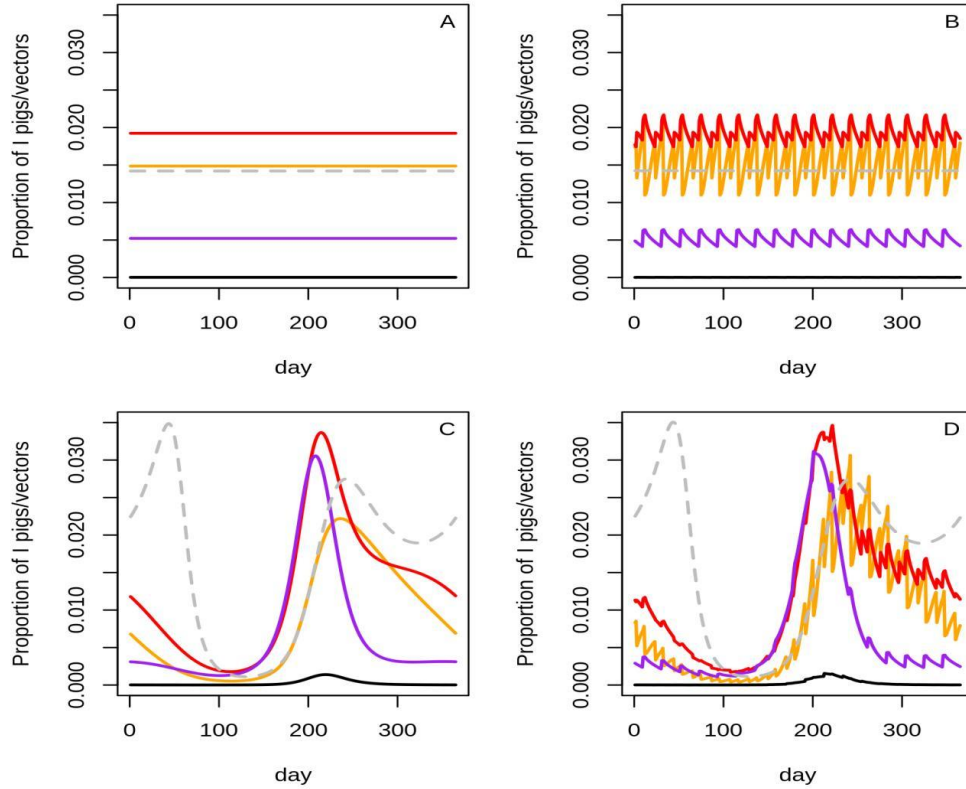
436

437 **Results**

438 ***Limit cycle***

After stabilization of the epidemiological dynamics, in a village breeding unit located in an area where the vector population size was constant (Fig. 2A), the proportion of viremic host and vectors remained constant, as expected. The proportion of viremic pigs was the lowest in sows (black line) and fattening pigs (purple line): these oldest animals were exposed to infectious bites or to direct transmission for a longer time than piglets. Oppositely, the proportion of viremic animals was the highest after weaning (red line), in young piglets of about one month: most of them had lost their maternal antibodies, as the average duration of the *M* state is approximately one month (Table 1). Due to the protection provided by maternal antibodies, the proportion of weaned piglets (orange line) was slightly lower than that of weaned piglets. The same trends were observed in the semi-industrial farms (Fig. 2B), as well as in both breeding systems with a seasonal vector dynamic (Figs. 2C and 2D). In a semi-industrial farm, the synchronization of sow inseminations induced only small variations of the proportions of infected hosts and vectors (Fig. 2B). Oppositely, the seasonal variations of the vector population size induced marked variations of the proportion of viremic hosts (Figs. 2C and 2D). The proportion of infectious vectors was about 1.5% in a village breeding unit located in

452 an area where the vector population size was constant (Fig. 2A), and varied around this value in a semi-
453 industrial farm (Fig. 2B). For the village breeding unit, and a seasonal vector population dynamics (Fig. 2C),
454 the proportion of viremic sows remains the lowest and almost constant, with a very small peak that
455 corresponds to infection of the yearly renewal sows, the other ones having largely been exposed because of
456 age. There are two peaks of infectious vectors: the first one occurs, by construction at the end of July,
457 calendar day 213. This first peak is concomitant with a global increase of the proportion of infectious pigs.
458 Again, this proportion is the highest in weaned piglets, and shows a similar shape for non-weaned piglets but
459 with smaller amplitude: some of these latter piglets remain protected by maternal antibodies. The variations
460 of the proportion of viremic fattening pigs differ from what is observed with a constant proportion of
461 infectious vectors: the highest proportion is almost equivalent to what is seen with weaned piglets: the
462 majority of these fattening pigs was immunologically naïve and exposed when the proportion of infectious
463 vectors increased. After the first peak of July the proportion of infected vectors slightly decreased but
464 showed a second peak at the beginning of the following year: a decrease of vector population size was
465 modeled by a decrease of the number of emerging susceptible mosquitoes, whereas the lifespan of infected
466 vectors remained constant. The average age of the vector population thus increased when the population size
467 decreased, which explains the increase (and the second peak) of the proportion of infected vectors. The same
468 picture is depicted for the semi-commercial farm with slight oscillations around means explained by
469 reproduction synchronization (Fig. 2D).



470

471 Fig. 2. Time variations of the proportion of viremic sows (black), viremic non-weaned piglets (orange),
 472 viremic weaned piglets (red), viremic fattening pigs (purple) and infectious vectors (dashed grey), in a
 473 village breeding unit or a semi-industrial farm with constant vector population size (A and B), or in the case
 474 of seasonal vector population dynamic (C and D).

475

476 *Systematic exploration of parameter space*

477 Fig 3, S2, S3 and S4 provide the variations of the four computed outputs variables according to the
 478 efficacy of vector control and the sow batch interval, when the vector population size is constant and without
 479 gilt vaccination (Fig 3), when the vector size is constant and with gilt vaccination (S2 Fig), when the vector
 480 population is seasonal and without vaccination (S3 Fig), when the vector population is seasonal and with gilt
 481 vaccination (S4 Fig).

482 The four computed outputs variables were slightly affected by variations of the time interval between
 483 insemination (Δ_{Batch}), with and without vaccination in gilts, and the vector population size being seasonal or

not. Conversely, the efficacy of vector control (u) has a major effect on these outputs variables (Fig. 3, S2 Fig, S3 Fig, S4 Fig).

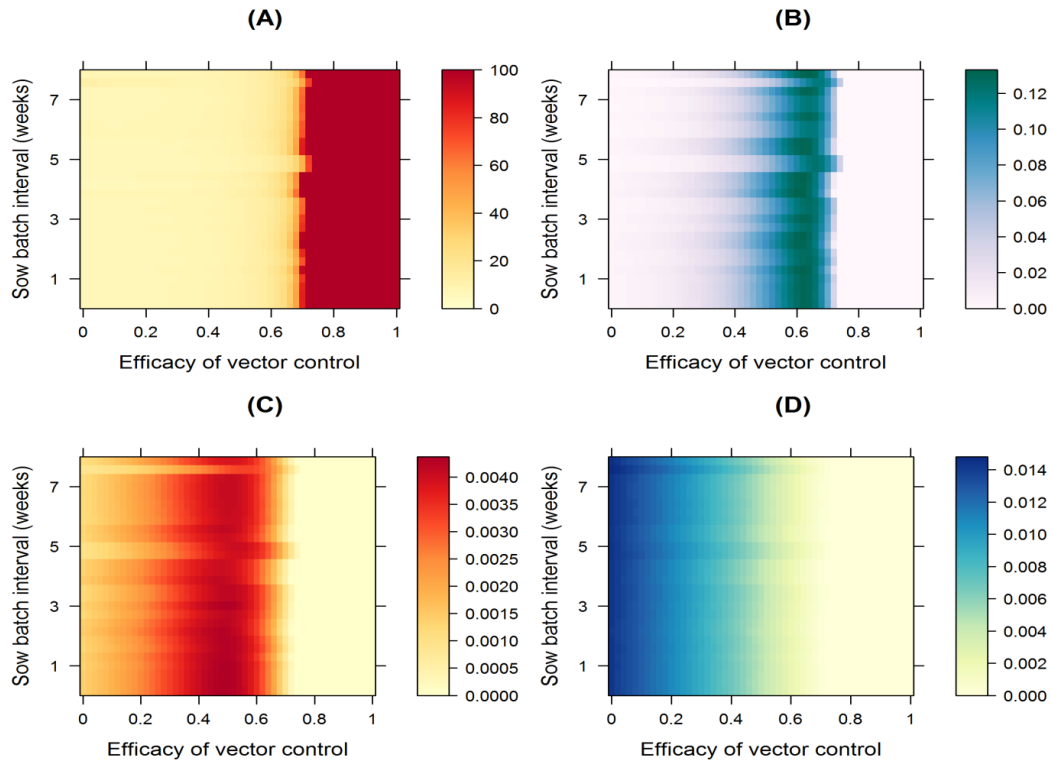
The maximal number of sows per batch allowing epidemic die-out was low when the vector population was constant (Fig. 3, S2 Fig, subgraph A) and when the efficacy of vector control was weak. Figure 4 shows the evolution of computed outputs variables in the case of a semi-commercial farm, and an interval between insemination of 21 days (i.e. corresponding to a y -value of 3 in Fig. 3): in this case, epidemic die-out could be obtained when the number of sows per batch was >10 (Fig. 4, subgraph A). Epidemic die-out became however possible with a large number of sows per batch when the efficacy of vector control exceeded a given threshold. This threshold varied only slightly according to Δ_{Batch} (Fig. 3, S2 Fig, subgraph A), and was about 0.7 in a semi-industrial farm (Fig. 4, subgraph A).

In an area where the vector population size was seasonal, epidemic die-out was possible with larger sow batches (S3 Fig and S4 Fig, subgraph A), the latter indicator increasing smoothly with the efficacy of vector control, from 50 sows per batch without vector control ($u = 0$) to >100 when $u > 0.20$ (Fig. 4, subgraph A). The maximal number of sows per batch allowing epidemic die-out was poorly affected by the use of vaccination in gilts.

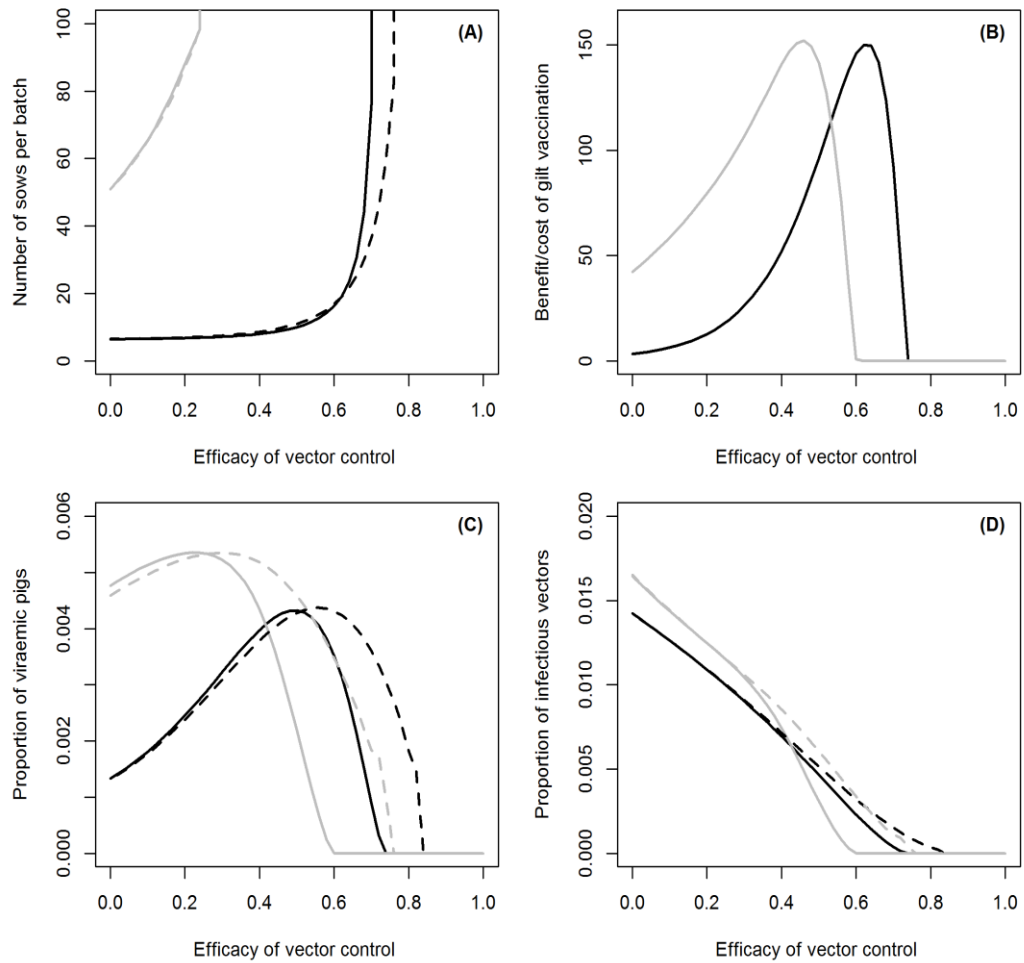
The abortion rate in gilts was only slightly affected by Δ_{Batch} , and showed a more complex pattern when the efficacy of vector control increased (Fig. 3, and S3 Fig, subgraph B), peaking when the efficacy of vector control was 0.6 in the absence of seasonality of vector abundance (and at $u = 0.5$ when vector abundance was seasonal). At this peak, the abortion rate was significant, as abortion affected $> 10\%$ of gilts. The benefit-cost ratio of vaccinating gilts (S2 Fig and S4 Fig, subgraph B) showed the same pattern. In the case of a semi-industrial farm (Fig. 4B), at the peak of this benefit/cost ratio, vaccinating gilts was profitable if the unitary cost of vaccination was 150 times greater than the net margin of the breeder per kg of carcass. It is worth noting that, although vaccinating gilts was clearly not profitable in the absence of vector control when the vector population size was not seasonal, this vaccination is profitable when vector abundance was seasonal provided that the unitary cost of vaccination was less than 50 times the net margin of the breeder per kg of carcass (Fig 4B).

As the preceding indicators, the average proportion of viremic pigs sent to the abattoir was only slightly affected by Δ_{Batch} , but showed a non-linear pattern when the efficacy of vector control increased

512 (Fig 3, S2, S3, and S4 , subgraph C). In a semi-industrial farm, when no vaccination was used in gilts and in
 513 the absence of seasonality in vector abundance, this proportion of viremic pigs among those sent to the
 514 abattoir was approximately 0.1% in the absence of vector control ($u = 0$), and increased when the efficacy of
 515 vector control increased, peaking for $u = 0.5$ before decreasing to zero for $u = 0.75$ (Fig 4C). The peak was
 516 reached for a higher value u when gilts were vaccinated ($u = 0.6$). Both patterns were left-shifted when
 517 vector abundance was seasonal.
 518 The average proportion of infectious vector was poorly affected by the use of vaccine in gilts, Δ_{Batch} , and
 519 the seasonality of vector population dynamic (Fig 3, S2, S3 and S4 Figs, subgraph D). This indicator
 520 decreased almost linearly when the efficacy of vector control increased, and reached 0 for $u > 0.80$ in the
 521 case of a semi-commercial farm (Fig. 4D).



522
 523 Fig. 3. Variations at the epidemiological equilibrium, of (A) the maximal number of sows compatible with
 524 epidemic die-out, (B) the abortion rate in gilts, (C) the average proportion of viremic pigs sent to the abattoir,
 525 and (D) the average proportion of infectious mosquitoes, according to the efficacy of vector control and to
 526 the time interval between insemination of sow batches, and when no vaccination is used in gilts, in an area
 527 where the vector population size is constant.



528

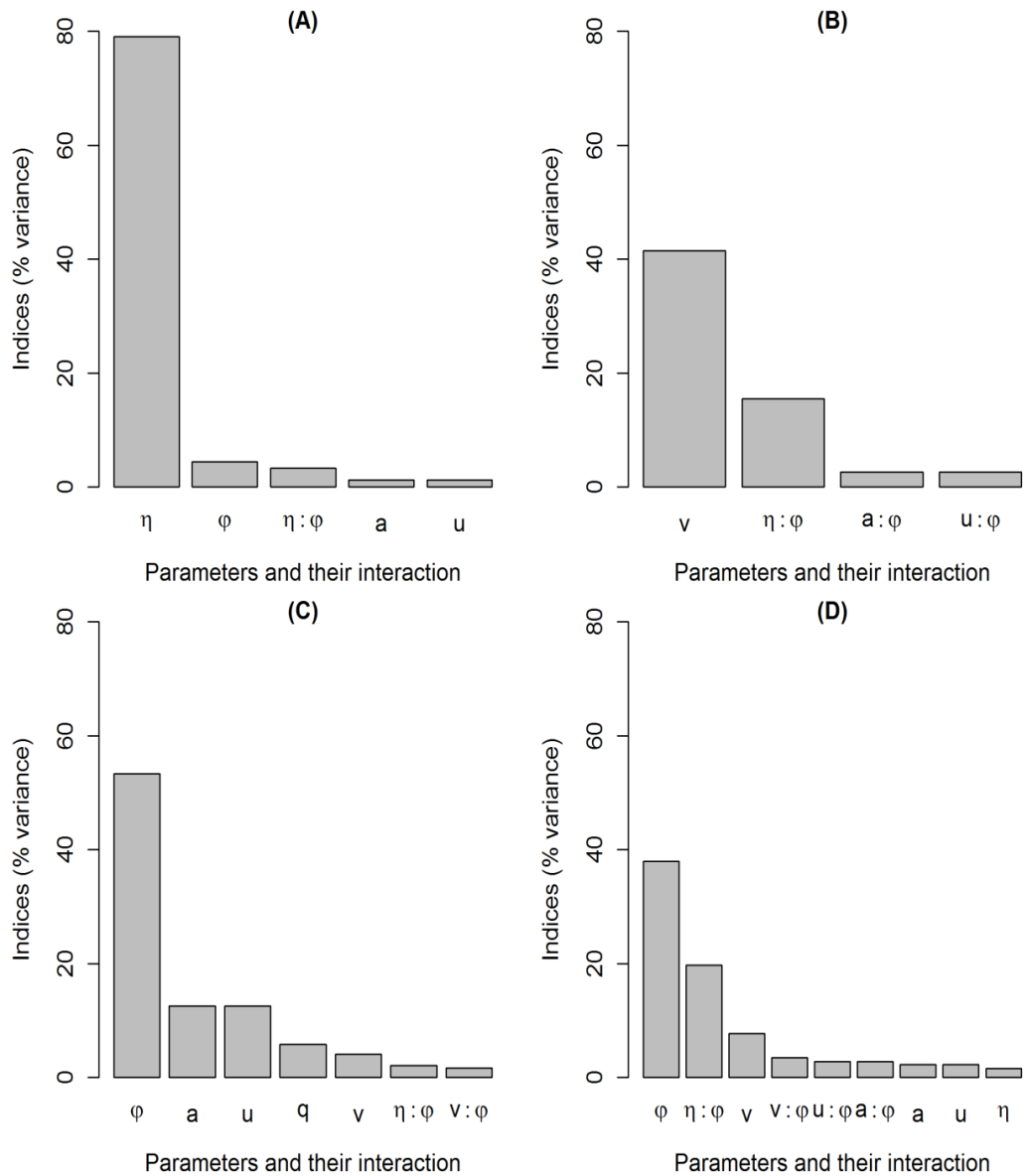
529 Fig. 4. In a semi-industrial farm with a insemination interval of 21 days, and at the epidemiological
 530 equilibrium, variations of (A) the maximal number of sows compatible with epidemic die-out, (B) the
 531 benefit/cost ratio of vaccinating gilts, (C) the average proportion of viraemic pigs sent to the abattoir and, (D)
 532 the proportion of infectious vectors, according to the efficacy of vector control, when gilts are vaccinated
 533 before the first insemination (dashed lines) or not (plain lines), in an area where the vector population
 534 dynamic is seasonal (grey) or not (black).

535

536 *Sensitivity analysis*

537 The influence of model parameters on output variables was very close in a village breeding unit (Fig.
 538 5) and in a semi-industrial farm (S5 Fig), for each of the five output variables.

539 For both farming systems, the vector population size (η) was the parameter that mostly influenced the
540 maximal number of sows allowing epidemic die-out (Fig. 5A, S5 Fig. A). Variation of this parameter gener-
541 ated about 80% of the total variance, whereas all the other parameters contributed less than 10% of the total
542 variance. The abortion rate in gilts (Fig. 5B, S5 Fig. B) was mostly influenced by vaccination (v), which
543 generated about 40% of the total variance. The interaction between the vector population size (η) and the
544 vector to host ratio (φ), contributed a significant part of total variance (15%). The influence of other parame-
545 ters was much lower. The average proportion of infectious mosquitoes was mostly driven by the vector to
546 host ratio (φ), which generated more than 50% of the total variance (Fig. 5C, S5 Fig. C). The average daily
547 biting rate per mosquito (a), and the efficacy of vector control (u), contributed 13% of total variance. The
548 contribution of other parameters to total variance was less than 10%. Lastly, the average proportion of
549 viremic pigs sent to the abattoir was predominantly influenced by the vector to host ratio (φ) that represented
550 about 40% of the total variance (Fig. 5D, S5 Fig. D). Again the interaction between this parameter and the
551 vector population size (η) contributed a significant part of the total variance (20%). The contribution of other
552 parameters was less than 10%.
553



554

555 Fig. 5. Influence of model parameters in the case of a village breeding unit, on (A) the maximal number of
 556 sows compatible with epidemic die-out, (B) the abortion rate in gilts, (C) the average proportion of infectious
 557 mosquitoes, and (D) the average proportion of viremic animals among the pigs sent to the abattoir. The y-
 558 axis represents the percentage of the total variance explained by the variation of the parameters alone, or the
 559 interaction of two parameters. The x-axis represents the parameters and their interaction. The parameters are
 560 ranked in decreasing order of the sensitivity indices, i.e. from the most to the least influential. Parameters
 561 responsible for less than 1% of the global variance were discarded from the graph.

562

Discussion

Despite existence of vaccines, JE remains a prominent public health problem in SE Asia. With development of semi-commercial systems of pig production in rural and peri-urban areas, growing populations and increasing land use for rice-field cultures, JE threat will likely increase in the coming years in most Southeast Asian countries (2, 75). This modelling study, applied for both backyard and semi-commercial pig breeding systems, shows that combining sow vaccination and vector control could be an alternative and/or an additional measure to human vaccination to efficiently reduce both JE incidence in humans and the economic impact of JE infection on pig breeding.

Thanks to its generic structure, our model allowed representing a continuum of plausible breeding systems in Southeast Asia, ranging from a village breeding unit without synchronization but with daily births until a semi commercial farms with an interval between insemination of 8 weeks, exposed to a constant or seasonal vector pressure. However, we did not represent large commercial systems that we assumed protected by efficient biosecurity measures. This latter assumption needs to be verified. Indeed, even if the number of intensive farms remains low compared to the number of backyard and semi-commercial farms, the huge number of pigs they contain may play a role in JE transmission or persistence in a given area, and represent a threat for farm and abattoir workers, as well as people living in their close vicinity.

To assess the joint effect of the three control measures of concern, we computed five indicators: (i) the proportion of viremic vectors and (ii) the proportion of viremic pigs sent to the abattoirs, both considered as proxy of the risk of human infection; (iii) the maximum size of sow batch compatible with epidemic die-out, (iv) the abortion rate of sows, and (v) the benefit-cost ratio of vaccinating gilts, related to the economic impact of JE on pig farms as well as their sustainability in an endemic context.

As expected, vector control alone is a major control tool: the maximal number of sows per batch allowing epidemic die-out increases with vector control, with constant or seasonal vector abundance, with or without gilt vaccination, and whatever the interval between births. Similarly, the average proportion of infectious vectors decreases when vector control increases. As a matter of fact, some farmers already empirically use mosquito nets - cheap, and environmentally-friendly, to protect themselves and their pigs against mosquito bites. At the village level, JEV circulation and incidence in both human and pigs could thus be largely reduced by mosquito nets use. In this work we assessed efficacy of vector control on the intensity of transmis-

591 sion between pigs and mosquitoes, thus indirectly on the risk of human infection. Obviously, and at least, use
 592 of insecticide-treated nets/long-lasting insecticidal nets and other personal protection methods can contribute
 593 protect humans. However recent entomological surveys performed in Cambodia showed that JE vectors are
 594 active as early as 6 pm, when people are still active (S. Boyer, pers. com; S6 Letter). Mosquito nets are there-
 595 fore not sufficient to prevent human from being infected. Use of adulticides and larvicides may thus be an
 596 alternative in highly endemic areas. But both methods are costly and in the case of insecticide use, can have
 597 negative environmental consequences on non-target species that needs to be carefully assessed. Finally, inte-
 598 grated management approach, including alternation of wet and dry irrigation of rice fields, larval control,
 599 personal protection and improved housing and sanitation, may reduce significantly human exposure (75).
 600 The second limitation of vector control tool is its predicted paradoxical effect. When vector control is weak,
 601 infection pressure is so high that pigs get infected early in their life. When sent to the abattoir all are already
 602 immune. Gilts are also immune when covered or inseminated. There is no need to use vaccination in this
 603 case. When vector control increases until a given threshold, infection pressure decreases and piglets conse-
 604 quently get infected, on average, when they are older, and some may arrive at the abattoir being viremic.
 605 Similarly, a given proportion of young sows may get infected during their first gestation and abort: the bene-
 606 fit –cost of vaccination increase. Above this threshold that varies according to the seasonality of vector
 607 abundance, JEV transmission is interrupted or strongly reduced, and vaccination becomes again non-
 608 profitable. To be efficient, vector control level thus needs to exceed a given threshold that may be tricky to
 609 adjust under real conditions. Below this threshold, vector control may exacerbate JEV transmission, and the
 610 risk for human, even when gilts are vaccinated.
 611 The five computed indicators of the effect of control measures on JE infection impact were only slightly
 612 affected by variations of the time interval between insemination (Δ_{Batch}), both with and without vaccination
 613 in gilts, and the vector population size being seasonal or not. According to our results, the way this interval is
 614 managed is not an efficient tool to control JE viral circulation within pig populations. Lastly, gilt vaccination
 615 is used in temperate or sub-tropical countries, such as Taiwan or Japan. A recent survey in Vietnam showed
 616 that vaccination of future breeder pigs in epidemic areas could protect them from JE-associated reproductive
 617 disorders (31). Our modelling results corroborate this statement: gilt vaccination can be profitable to breeders
 618 of semi-industrial farms if the level vector control is low to moderate, especially in areas where vector
 619 dynamic is seasonal.

620 According to the sensitivity analysis results, model parameters had the same influence on model outputs in
 621 both breeding systems. In Diallo et al, the most influential parameter driving variations of the basic
 622 reproduction number (R_0) of two JE transmission models –one with vector borne transmission only and one
 623 incorporating both vector-borne and direct transmission, was the mosquito population size (61). Results of
 624 the sensitivity analyses in the present work are consistent with that: for both farming systems, the vector
 625 population size was the parameter that mostly influenced the maximal number of sows allowing epidemic
 626 die-out. Vector population size or/and the vector host ratio were again the most influential parameters for the
 627 proportion of infectious vectors and the proportion of viremic pigs sent to the abattoir. As expected, abortion
 628 rate in gilts is mainly driven by the vaccination rate. The direct transmission parameter,
 629 β , had a negligible influence on output variables.

630 The main limitation of our model is related to the entomological component. JEV is transmitted by at least
 631 25 mosquito species (6). However, there are few data regarding JE vectors dynamics in South East Asia. In
 632 Cambodia, a recent survey performed in the Kandal province, 99% of the mosquitoes caught were JE vec-
 633 tors, namely *Cx tritaeniorhynchus*, *Cx gelidus*, *Cx. vishnui* and *Cx quinquefasciatus* (47). The first three
 634 ones are considered main JE vectors in SEA (76-78). Authors of this publication showed an “apparent peak
 635 of mosquito’s abundance in May, July and December”(47). However, this trapping work was limited in time
 636 and space and obviously does not represent the dynamic of JE vectors in SEA. A second trapping survey
 637 showed a high relative abundance of these JE vectors throughout the year with a significant seasonal peak at
 638 the end of the rainy season, ie in October (S. Boyer, pers.com; S6 Letter). In the present work and in absence
 639 of accurate dynamic data, JE vector population was represented by a non-specific *Culex* population. Due to
 640 this lack of specificity, we chose to explore the model behavior for both constant and seasonal vector popula-
 641 tion dynamics, to take into account all plausible scenarios, and with a peak at the end of July based on Cam-
 642 bodian observations. This preliminary and theoretical approach needs to be refined with country, or even
 643 local-specific entomological data to take into account complex seasonality patterns and potential seasonal
 644 viral extinction that may occur in temperate sub-regions such as Northern Vietnam for instance. Secondly,
 645 and in absence of Southeast Asian data, pig breeding parameters, such as litter size or time spent in nursery,
 646 were extracted from French reports, and may not be absolutely consistent with SEA pig performances. The
 647 sensitivity analyses showed that litter size had few or no influence on the model outputs. Other parameters of
 648 the model that set the time ranges of sow production cycle and piglets grow steps, are strongly linked to pig

649 biology. Nevertheless, gestation and suckling duration may be slightly different in SEA than in Europe. A
650 modification of these durations would modify the interval between birth, (Δ_{Batch}), that have no influence on
651 model outputs. Similarly the duration between birth and slaughtering may vary from one country to another
652 one. If this duration increases, and, in the case of a sufficient vector control, the proportion of pigs sent to the
653 abattoir will decrease. If vector control is weak, pigs would get infected quickly: keeping pigs longer would
654 mean keeping immune pigs. Again, the proportion of viremic pigs sent to the abattoir would decrease. On the
655 contrary, and to answer to a higher market demand for instance, breeders may decide to sell their pigs earlier,
656 which would increase the proportion of viremic pigs sent to the abattoir, thus increase the risk for abattoir
657 workers and people living around to get infected.

658
659 Lastly, domestic birds may be involved in JEV transmission processes. However, and in absence of clear
660 evidence and data, we did not incorporate any domestic bird compartment in our model. This additional
661 compartment would have probably no influence in the case of semi commercial farm provided that this farm
662 breeds only pigs, but may be important for the village breeding scenario since domestic birds are present
663 almost everywhere in SEA rural villages, and may serve as secondary amplifying and/or reservoir hosts.

664 As a conclusion, this preliminary work carried at the farm or village scale, demonstrate that alternative
665 control measures can help reducing the impact of JE, both on human and pig health. Upscale this model
666 connecting breeding systems with each other through pig movements and vector borne FOI and assess the
667 joined effects of the three control measures of concern is the next step toward a better control of JE in
668 Southeast Asia.

669

670 **Acknowledgments**

671 This work was jointly funded by CIRAD, Institut Pasteur de Paris, ComAcross project
672 (<http://www.onehealthsea.org/comacross>) and Institut Pasteur du Cambodge. We also gratefully thank Dr
673 Nicolas Rose (ANSES Ploufragan), Dr S. Boyer and Dr P. Dussart (Institut Pasteur du Cambodge) for their
674 collaboration and advices.

675

676 **References**

- 677 1. Erlanger T, Weiss S, Keiser J, Utzinger J, Wiedenmayer K. Past, Present, and Future of
678 Japanese Encephalitis. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(1-7):1333
679
- 680 2. Tarantola A, Goutard F, Newton P, de Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J, et al.
681 Estimating the Burden of Japanese Encephalitis Virus and Other Encephalitides in Countries of the
682 Mekong Region *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2014;8(1):e2533
683
- 684 3. Van den Hurk A, Ritchie S, Mackenzie J. Ecology and Geographical Expansion of Japanese
685 Encephalitis Virus. *Annual Review of Entomology.* 2009;54(January):17–35.
686
- 687 4. Vaughn D, Hoke C. The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention.
688 *Epidemiologic Reviews,* . 1992;14(1):197–221.
689
- 690 5. Ahumada J, Lapointe D, Samuel M. Modeling the population dynamics of *Culex*
691 *quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae), along an elevational gradient in Hawaii. *J Med Entomol.*
692 2004;41(6):1157-1170.
693
- 694 6. Impoinvil D, Baylis M, Solomon T. Japanese Encephalitis : On the One Health Agenda. *Curr*
695 *Top Microbiol Immunol.* 2012;365:205-247.
696
- 697 7. Hammon W, Tigertt W, Sather G, Schenker H. Isolations of Japanese B encephalitis virus
698 from naturally infected *Culex tritaeniorhynchus* collected in Japan. *Am J Epidemiol.* 1949;50:51–
699 56.
700
- 701 8. Ricklin M, García-Nicolás O, Brechbühl D, Python S, Zumkehr B, Nougairede A, et al.
702 Vector-free transmission and persistence of Japanese encephalitis virus in pigs. *Nat Commun*
703 2016;7:10832.
704
- 705 9. Lyons A, Huang Y, SL P, Ayers V, Hettenbach S, Higgs S, et al. Shedding of Japanese
706 Encephalitis Virus in Oral Fluid of Infected Swine. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2018;18(9):469-494
707
- 708 10. Soman R, Rodrigues F, Guttikar S, Guru P. Experimental viraemia and transmission of
709 Japanese encephalitis virus by mosquitoes in ardeid birds. *Indian J Med Res.* 1977:709–718.
710
- 711 11. Rodrigues F, Guttikar S, Pinto B. Prevalence of antibodies to Japanese encephalitis and West
712 Nile viruses among wild birds in the Krishna-Godavari Delta, Andhra Pradesh, Indi. *Trans R Soc*
713 *Trop Med Hyg.* 1981(75): 258–262.
714
- 715 12. Buescher E, Scherer W, McClure H, Moyer J, Rosenberg M, Yoshii M. Ecologic Studies of
716 Japanese Encephalitis Virus in Japan. IV. Avian Infection. *Am J Trop Med Hyg* 1959;8:678–688.
717
- 718 13. Lord J, Gurley E, Pulliam J. Rethinking Japanese Encephalitis Virus Transmission: A
719 Framework for Implicating Host and Vector Species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0004074.
720
- 721 14. Cleton N, Bosco-Lauth A, Page M, Bowen R. Age-related susceptibility to Japanese
722 encephalitis virus in domestic ducklings and chicks. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(2):242-246.
723
- 724 15. Di Francesco, R C, Peng B, Pring L, Pang S, Duboz R, et al. Comparison of the dynamics of
725 Japanese encephalitis virus circulation in sentinel pigs between rural and peri-urban settings in
726 Cambodia *Plos Neg Trop Dis.* 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006644>
727

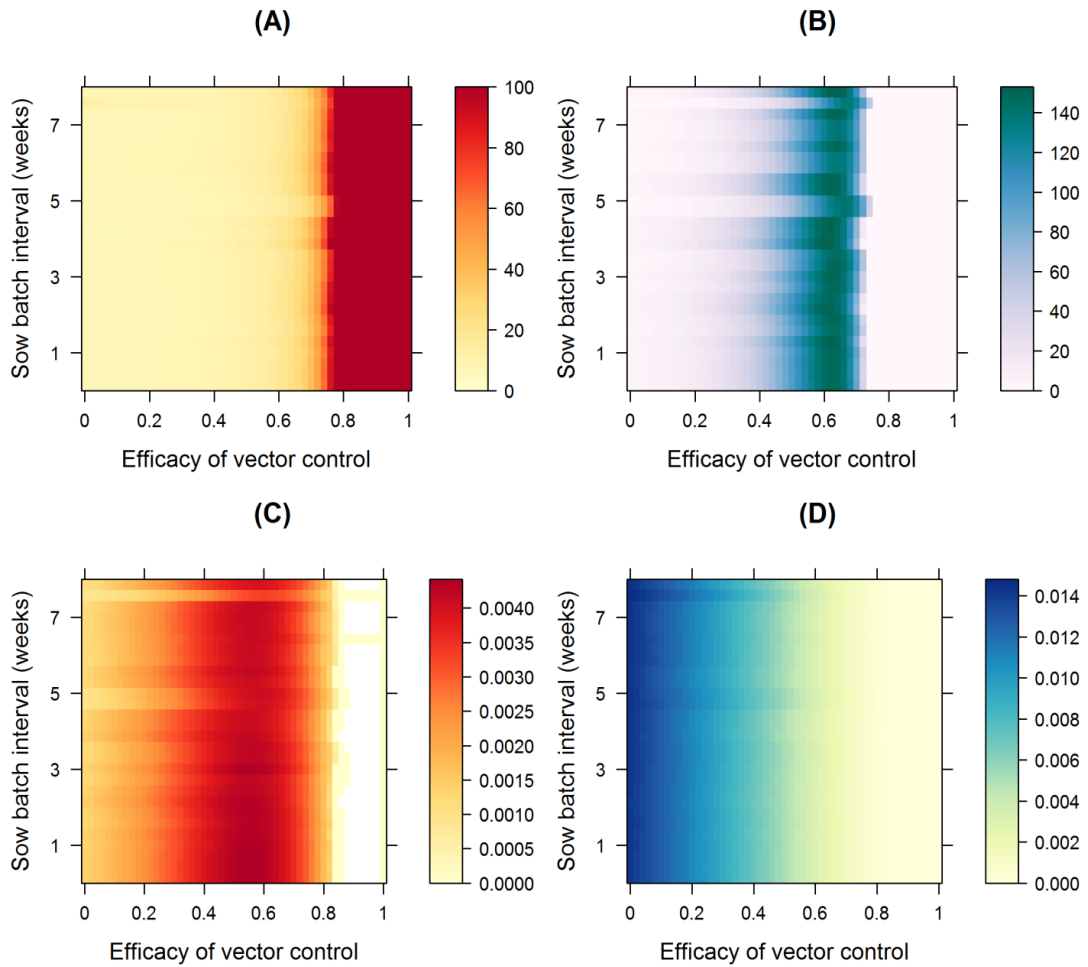
16. Lindahl J, Chirico J, Boqvist S, Thu H, Magnusson U. Occurrence of Japanese encephalitis virus mosquito vectors in relation to urban pig holdings. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(6):1076-1082.
17. Lindahl J, Ståhl K, Chirico J, Boqvist S, Thu H, Magnusson U. Circulation of Japanese encephalitis virus in pigs and mosquito vectors within Can Tho city, Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2153.
18. Campbell G, Hills S, Fischer M, Jacobson J, Hoke C, Hombach J, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis. *Bull World Health Organ.* 2011;89:766–774.
19. Habu A, Murakami Y, Ogasa A, Fujisaki Y. Disorder of spermatogenesis and viral discharge into semen in boars infected with Japanese encephalitis virus (author's transl)]. *Uirusu.* 1977;27:21-26.
20. Desingu P, Ray P, Patel B, Singh R, Singh R, Saikumar G. Pathogenic and Genotypic Characterization of a Japanese Encephalitis Virus Isolate Associated with Reproductive Failure in an Indian Pig Herd. *PLoS One.* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147611>
21. Zimmerman J, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW. *Diseases of swine.* 10th edition. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012.961pp
22. Zanin M, Webster D, Martin J, Wessenlingh S. Japanese encephalitis vaccines: moving away from mouse brain. *Expert Rev Vaccines.* 2003;2:407-416.
23. Hegde N, Gore M. Japanese encephalitis vaccines: Immunogenicity, protective efficacy, effectiveness, and impact on the burden of disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2017;13(6):1320-1337.
24. Touch S, Suraratdecha C, Samnang C, Heng S, Gazley L, Huch C, et al. A cost-effectiveness analysis of Japanese encephalitis vaccine in Cambodia. *Vaccine.* 2010;28(29):4593-4599
25. Yang S, Pan M, Tseng H, Liao M. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine – results from 30 years' experience in Taiwan. 2006;24:2669-2673.
26. Marks F, Nguyen T, Tran N, Nguyen M, Vu H, Meyer C, et al. Effectiveness of the Viet Nam produced, mouse brain-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine in Northern Viet Nam. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1952.
27. Muangchana C, Henprasertthae N, Nurach K, Theppang K, Yoocharoen P, Varinsathien P, et al. Effectiveness of mouse brain-derived inactivated Japanese encephalitis vaccine in Thai National Immunization Program: a case-control study. *Vaccine.* 2012;30:361-367.
28. Tandan J, Ohrr H, Sohn Y, Yoksan S, Ji M, Nam C, et al. Single dose of SA-14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization. *Vaccine* 2007;25:5041-5045.
29. Suraratdecha C, Levin CJ, Jacobson J, La Force M, editors. Demand-driven and affordable next generation vaccines for preventing Japanese encephalitis in Asia and meningococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. Sixth International Health Economics Association World Congress; Explorations in health economics; 2007; Copenhagen, Denmark.

- 780 30. Nah J, Yang D, Kim HH, Song JY. The present and future of veterinary vaccines for
781 Japanese encephalitis in Korea. *Clin Exp Vacc Res*. 2015;4:130–136.
782
- 783 31. Ruget A, Beck C, Gabassi A, Trevennec K, Lecollinet S, Chevalier V, et al. Japanese
784 encephalitis circulation pattern in swine of northern Vietnam and consequences for swine's
785 vaccination recommendations. *Transbound Emerg Dis*. 2018. 10.1111/tbed.12885. [Epub ahead of
786 print]
787
- 788 32. Igarashi A. Control of Japanese encephalitis in Japan: immunization of humans and animals,
789 and vector control. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;267:139–152.
790
- 791 33. Kwon H, Kang B, Lim Y, Lee C. Studies on Japanese encephalitis live vaccine. II. Development
792 of an attenuated strain of virus (Anyang strain). *Res Rep Off Rural Dev*. 1975; 17:95-100.
793
- 794 34. Seo H, Kim H, Klein T, Ramey A, Lee J, Kyung S, et al. Molecular detection of Japanese
795 encephalitis virus in mosquitoes during a 2010 outbreak in the Republic of Korea. *PLoS One*.
796 2013;8:e55165.
797
- 798 35. Nah J, Yang D, Kim H, Song J. The present and future of veterinary vaccines for Japanese
799 encephalitis in Korea. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4(2):130-136.
800
- 801 36. Khan S, Salje H, Hannan A, Islam M, Bhuyan A, Islam M, et al. Dynamics of Japanese
802 encephalitis virus transmission among pigs in Northwest Bangladesh and the potential impact of pig
803 vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3166.
804
- 805 37. Mansfield K, Hernandez-Triana L, Banyard A, Fooks A, Johnson N. Japanese encephalitis
806 virus infection, diagnosis and control in domestic animals. *Vet Microbiol*. 2017;201: 85–92.
807
- 808 38. Tandale B, Khan S, Kushwaha K, Rahman H, Gore M, Group. JEVECCS. Effectiveness of
809 Japanese encephalitis SA 14-14-2 live attenuated vaccine among Indian children: Retrospective 1:4
810 matched case-control study. *J Infect Public Health*. 2018; pii: S1876-0341(18):30047-30049.
811
- 812 39. Sunwoo J, Jung K, Lee SK, Lee S, Chu K. Reemergence of Japanese Encephalitis in South
813 Korea, 2010–2015. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(10):1841-1843.
814
- 815 40. García-Nicolás O, Ricklin M, Liniger M5, Vielle N, Python S, Souque P, et al. A Japanese
816 Encephalitis Virus Vaccine Inducing Antibodies Strongly Enhancing In Vitro Infection Is Protective
817 in Pigs. *Viruses*. 2017;9(5): pii: E124.
818
- 819 41. Do Q, Vu T, Huynh T, QT D, Deubel V. Current situation of Japanese encephalitis in the
820 south of Vietnam, 1976-1992. *Trop Med*. 1994;36:202-214.
821
- 822 42. Chen Y, Fan Y, Tu W, Chang R, Shih C, Lu I, et al. Japanese encephalitis virus genotype
823 replacement. Taiwan 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(12):2354-2356.
824
- 825 43. Schuh A, Ward M, Leigh Brown AJ, Barrett A. Dynamics of the emergence and
826 establishment of a newly dominant genotype of Japanese encephalitis virus throughout Asia. *J*
827 *Virol*. 2014;88(8):4522-4532.
828
- 829 44. Cao L, Fu S, Gao X, Li M, Cui S, Li X, et al. Low protective efficacy of the current Japanese
830 encephalitis vaccine against the emerging genotype 5 Japanese encephalitis virus. *PLoS Negl Trop*
831 *Dis*. 2016;10(5):e0004686.

832
833 45. Tajima S, Yagasaki K, Kotaki A, Tomikawa T, Nakayama E, Moi M, et al. In vitro growth,
834 pathogenicity and serological characteristics of the Japanese encephalitis virus genotype V Muar
835 strain. *J Gen Virol*. 2015;96(9):2661±9.
836
837 46. Scherer W, Moyer J, Izumi T. Immunologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan
838 V. Maternal Antibodies, Antibody Responses and Viremia Following Infection of Swine. *The*
839 *Journal of Immunology*. 1959;83(6):620–626.
840
841 47. Cappelle J, Duong V, Pring L, Kong L, Yakovlev M, Prasetyo D, et al. Intensive circulation
842 of Japanese Encephalitis virus in peri-urban sentinel pigs near Phnom Penh, Cambodia. *Plos Neg*
843 *Trop Dis*. 2016;10(12):e0005149.
844
845 48. Geevarghese G, Shaikh B, Jacob P, Bhat H. Persistence of haemagglutination-inhibition
846 antibodies to JE and WN viruses in naturally infected domestic pigs in Karnataka State, India. *Acta*
847 *Virologica*. 1994;38(4):235–237.
848
849 49. Ben-Dov E. *Bacillus thuringiensis* sub sp. *Israelensis* and its dipteran-specific toxins. *Toxins*
850 2014;6:1222–1243.
851
852 50. Dutta P, Khan S, Khan A, Jani Borah, Sarmah C, Mahanta J. The Effect of Insecticide-
853 Treated Mosquito Nets (ITMNs) on Japanese Encephalitis Virus Seroconversion in Pigs and
854 Humans *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(84):466-472.
855
856 51. Wiwattanawanichakun P, Ratwatthananon A, Poonsri W, Yooboon T, Pluempanupat W,
857 Piyasaengthong N, et al. The Possibility of Using Isolated Alkaloid Compounds and Crude Extracts
858 of *Piper retrofractum* (Piperaceae) as Larvicidal Control Agents for *Culex quinquefasciatus*
859 (Diptera: Culicidae) Larvae. *J Med Entomol*. 2018. 55(5):1231-1236. doi: 10.1093/jme/tjy082.
860
861 52. Govindarajan M, Vaseeharan B, Alharbi N, Kadaikunnan S, Khaled J, Al-Anbr M, et al.
862 High efficacy of (Z)- γ -bisabolene from the essential oil of *Galinsoga parviflora* (Asteraceae) as
863 larvicide and oviposition deterrent against six mosquito vectors. *Environ Sci Pollut Res Int*.
864 2018;25(11):10555-10566.
865
866 53. Huynh T, Aarnink A, Drucker A, MWA V. Pig Production in Cambodia, Laos, Philippines,
867 and Vietnam: A Review. *Asian J Agric Dev* 2007;4:69-90.
868
869 54. Lemke U, Kaufmann B, They L, Emrich K, Valle Zarate A. Evaluation of Biological &
870 Economic Efficiency of Small Holder Pig Production Systems in North Vietnam. *Trop Animal*
871 *Health Prod*. 2007;39:237-254.
872
873 55. Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries. Annual Report for Agriculture Forestry and
874 Fisheries 2016-2017 and Direction 2017-2018. Kingdom of Cambodia. 2017.
875
876 56. Ström G, Djurfeldt A, Boqvist S, Albiñ A, Sokerya S, San S, et al. Urban and peri-urban
877 family-based pig-keeping in Cambodia: Characteristics, management and perceived benefits and
878 constraints. *PLoS One* 2017;12(8):e0182247.
879
880 57. Osbjer K, Boqvist S, Sokerya S, Kannarath C, San S, Davun H, et al. Household practices
881 related to disease transmission between animals and humans in rural Cambodia. *BMC Public*
882 *Health*. 2015;15:476.
883

58. Samkol P, Borin K, Sovann S, editors. Pig systems in Southeast Asia-the case of Cambodia. Pig systems in Asia and the Pacific: how can research and development enhance benefits to the poor?; 2008; Nairobi, Kenya: International Livestock Research Institute.
59. Saroeun K, Sokerya S, Samkol P, Ty C, Theara S, Sunnara S, editors. Assessment of pig production, feed and feeding practices in three main agro-ecological zones of Cambodia. Matching livestock systems with available resources; 2007; Ha Long Bay, Vietnam
60. Deka R, Grace D, Lapar M, Lindahl J, editors. Sharing Lessons of Smallholders' Pig System in South Asia and Southeast Asia: a Review. National Conference on Opportunities and strategies for Sustainable Pig Production 2014; Rani, Guwahati, India: ILRI.
61. Diallo A, Chevalier V, Cappelle J, Fontenille D, Duong V, Duboz R. How much does transmission between pigs contribute to Japanese Encephalitis virus circulation? A modelling approach in Cambodia. PlosOne. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201209>
62. Beaty BJ, Marquardt WC. The biology of disease vectors. Niwot: University Press of Colorado; 1996. 632 p.
63. Gajanana A, Rajendran R, Samuel P, Thenmozhi V, Tsai T, Kimura-Kuroda J, et al. Japanese Encephalitis in South Arcot District, Tamil Nadu, India- a Three-Year Longitudinal Study of Vector Abundance and Infection Frequency. J Med Entomol. 1997;34(6):651-659.
64. Van den Hurk A, Nisbet D, Hall R, Kay B, MacKenzie J, Ritchie S. Vector Competence of Australian Mosquitoes (Diptera: Culicidae) for Japanese Encephalitis Virus. Journal of Medical Entomology. 2003;40(1):82-90.
65. Lindahl J. Japanese encephalitis virus in pigs and vectors in the Mekong Delta: with special reference to urban farming. Uppsala, Sweden: 2012.
66. Becker N. Mosquitoes and their control. Springer; editor. Berlin, Germany 2010.
67. Birley M, Rajagopalair P. Estimation of the survival and biting rates of Culex quinquefasciatus (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 1981:181-186.
68. Samuel P, Gajanana A. Japanese Encephalitis Virus Infection in Mosquitoes and Its Epidemiological Implications. ICMR Bulletin 2000;30(4):37-43.
69. Gestion Technique des Troupeaux de Truies-(GTTT). Résultats des élevages de porcs en Bretagne 2014. Chambre d'agriculture Bretagne Ed. France. 2014.
70. Gestion Technico-Economique(GTE), Institut de la Filière Porcine - IFIP. Résultats des élevages de porcs en Bretagne. Chambre d'agriculture Bretagne Ed. 2016.
71. Burns K. Congenital Japanese B encephalitis infection of swine. . Proc Soc Exp Biol Med. 1950;75:621-625.
72. Vangroenweghe F, Suls L, Van Driessche E, Maes D, De Graef E. Health advantages of transition to batch management systems in farrow-to-finish pig herd. Vet Med. 2012;57:83-91.
73. R A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria 2014.

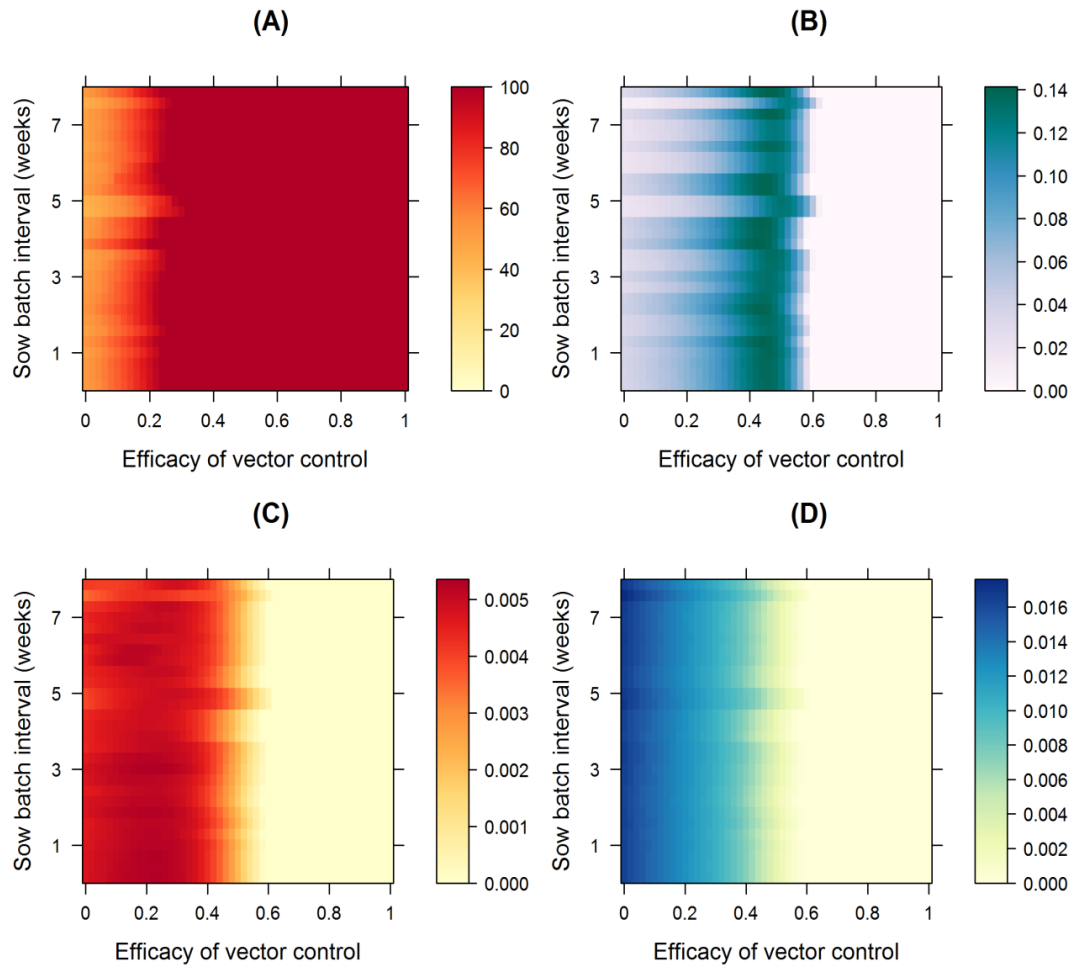
- 936 74. Faivre R, Looss B, Mahévas S, Makowski D, Monod H. Analyse de sensibilité et exploration
937 de modèles. Applications aux sciences de la nature et de l'environnement. Quae E, editor.
938 Versailles, France 2013.
- 939
- 940 75. Keiser J, Maltese M, Erlanger T, Bos R, Tanner M, Singer B, et al. Effect of irrigated rice
941 agriculture on Japanese encephalitis, including challenges and opportunities for integrated vector
942 management. *Acta tropica*. 2005;95:40–57.
- 943
- 944 76. Lord J, Al-Amin H, Chakma S, Alam M, Gurley E, Pulliam J. Sampling Design Influences
945 the Observed Dominance of *Culex tritaeniorhynchus*: Considerations for Future Studies of Japanese
946 Encephalitis Virus Transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):e0004249.
- 947
- 948 77. Tuno N, Tsuda Y, Takagi M. How Zoophilic Japanese Encephalitis Vector Mosquitoes Feed
949 on Humans. *J Med Entomol* 2017;54(1):8-13.
- 950
- 951 78. Abu Hassan A, Hamady D, Tomomitsu S, Michael B, Jameel SLA. Breeding patterns of the
952 JE vector *Culex gelidus* and its insect predators in rice cultivation areas of northern peninsular
953 Malaysia. *Trop Biomed*. 2010;27(3):404-416.
- 954
- 955 Supporting Information
- 956
- 957 S1 Letter. Personal communication P. Dussart
- 958



959

960 S2 Fig. Variations at the epidemiological equilibrium, of (A) the maximal number of sows compatible with
 961 epidemic die-out, (B) benefit/cost ratio of vaccinating gilts, (C) the average proportion of viremic pigs sent
 962 to the abattoir, and (D) the average proportion of infectious mosquitoes, according to the efficacy of vector
 963 control and to the time interval between insemination of sow batches, when gilts are vaccinated before the
 964 first insemination, in an area where the vector population size is constant.

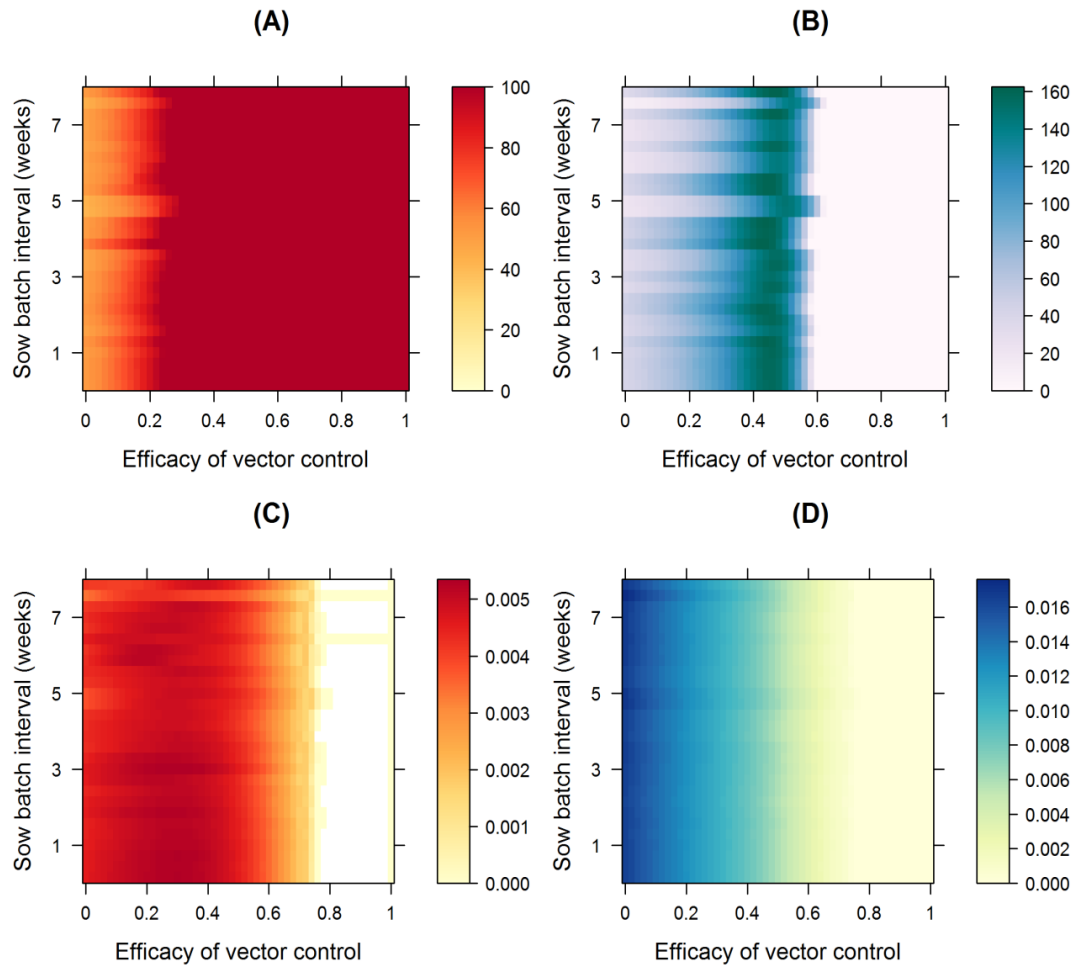
965



966

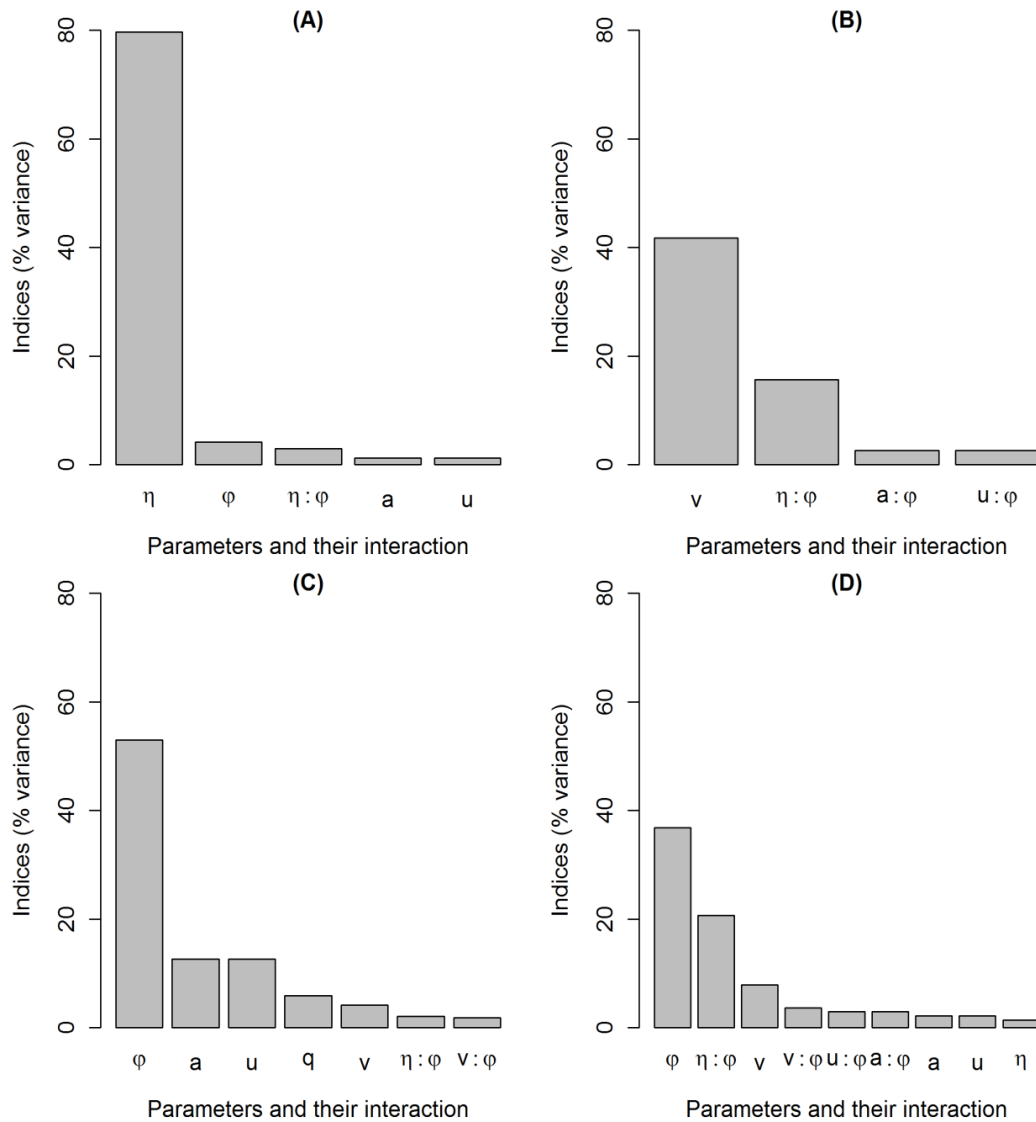
967 S3 Fig. Variations, at the epidemiological equilibrium, of (A) the maximal number of sows compatible with
 968 epidemic die-out, (B) the abortion rate in gilts, (C) the average proportion of viremic pigs sent to the abattoir,
 969 and (D) the average proportion of infectious mosquitoes, according to the efficacy of vector control and to
 970 the time interval between insemination of sow batches, when no vaccination is used in gilts, in an area where
 971 the vector population size is seasonal.

972



973

974 S4 Fig. Variations, at the epidemiological equilibrium, of (A) the maximal number of sows compatible with
 975 epidemic die-out, (B) the benefit/cost ratio of vaccinating gilts, (C) the average proportion of viremic pigs
 976 sent to the abattoir and (D), the average proportion of infectious mosquitoes, according to the efficacy of
 977 vector control and to the time interval between insemination of sow batches, when gilts are vaccinated before
 978 the first insemination, in an area where the vector population size is seasonal.



979

980 S5 Fig. Influence of model parameters in the case of a semi-industrial farm, on (A) the maximal number of
 981 sows compatible with epidemic die-out, (B) the abortion rate in gilts, (C) the average proportion of infectious
 982 mosquitoes, and (D) the average proportion of viremic pigs sent to the abattoir. The y-axis represents the
 983 percentage of the total variance explained by the variation of the parameters alone, or the interaction of two
 984 parameters. The x-axis represents the parameters and their interaction. The parameters are ranked in
 985 decreasing order of the sensitivity indices, i.e. from the most to the least influential. Parameters responsible
 986 for less than 1% of the global variance were discarded from the graph.

987

988 S6 Letter. Personal communication S. Boyer

3. Conclusion

À notre connaissance, il s'agit là de la première étude pour évaluer la combinaison des stratégies de contrôle combinées à la gestion de porcs en bandes comme contrôle de la dynamique de transmission du VEJ au niveau des fermes de porcs en utilisant la modélisation mathématique. Nos résultats montrent qu'augmenter les efforts de contrôle anti-vectoriel est efficace pour contrôler la dynamique de transmission du VEJ, mais elle présente un effet paradoxal qui devrait être pris en compte. Cependant, l'utilisation d'une stratégie de vaccination est efficace pour éviter aux truies d'avorter, ainsi bénéfique aux éleveurs. La gestion des porcs en bandes a un faible impact sur l'incidence et les avortements, par conséquent sur le contrôle de l'EJ. Combiner la vaccination des truies et la lutte anti-vectorielle pourrait être une alternative et/ou une mesure supplémentaire à la vaccination humaine pour réduire efficacement à la fois l'incidence de l'EJ chez l'Homme et l'impact économique de l'infection du au VEJ dans les élevages des porcs. Les résultats de cette étude pourraient contribuer à l'amélioration de la compréhension de la dynamique de transmission et potentiellement aux stratégies de contrôle de l'EJ, une zoonose qui représente une menace importante pour la santé publique et elle peut entraîner des pertes économiques pour les éleveurs de porcs des pays où elle sévit.

Conclusion générale & perspectives

Dans cette thèse, nous avons pour objectif de construire un modèle mathématique de la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite Japonaise (VEJ) au Cambodge, adapter ce modèle pour estimer des paramètres, déterminer l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel et des combinaisons de stratégies de contrôle (vaccination, isolement des porcs, lutttes anti-vectorielle). Dans cette partie, nous allons rappeler les principaux résultats de la thèse et présenter quelques perspectives et la conclusion.

1. Objectif et résultats majeurs de la thèse

Choix des différentes parties de la thèse : nous avons partagé cette thèse en 3 grandes parties. La première partie a été consacrée au développement d'un modèle mathématique générique de la dynamique de transmission du VEJ au Cambodge, puis dans la deuxième partie nous avons adapté le modèle générique pour estimer des valeurs de paramètres du modèle et évaluer l'importance d'une transmission directe entre porcs en milieux naturel, enfin nous avons consacré la dernière partie à l'identification des stratégies de contrôles de l'EJ.

1.1. Construction du modèle générique

L'EJ est une maladie complexe et mal connue, il existe peu de modèles mathématiques dans la littérature de l'EJ et la majeure partie de ces modèles se sont consacrés à faire une étude analytique et déterminer le nombre de reproduction de base R_0 , puis déterminer des combinaisons de paramètres pour baisser R_0 . De tous ces travaux de modélisation mathématique de la dynamique de transmission de l'EJ, une seule a été faite en utilisant des données sérologiques de porcs. Cette étude a été réalisée dans le nord du Bangladesh, et suggère que la vaccination de 50% de la population totale de porcs chaque année entraînerait une réduction de 82% de l'incidence annuelle de l'EJ chez les porcs [112]. Tout récemment, en Mai 2018, une études sur les mécanismes à l'origine des sauts et des résurgences de cas humains due au VEJ entre décembre 2003 et mai 2017 à Hong Kong a été réalisée en utilisant la modélisation mathématique et des données de cas humains [113]. Pour cela, les auteurs ont supposé une transmission vectorielle et directe entre porcs. Ils concluent que la disparition des cas humains due au VEJ entre 2006 et 2010 pourrait s'expliquer par une réduction soudaine des exploitations de porcs qui résulte de la mise en œuvre de la politique de délivrance de permis d'élevage et la résurgence du VEJ en 2011 était probablement due à une nouvelle invasion de souche plus transmissible. Ils concluent également que la transmission directe entre porcs augmente et prolonge la taille des épidémies due au VEJ mais qu'il est peu probable qu'elle maintienne le même niveau de transmission chez les porcs, et le VEJ est incapable de se propager chez les porcs sans vecteurs. En plus de notre travail dans la partie II de cette thèse, c'est la seule étude à notre connaissance qui a tenu compte de la transmission directe entre porcs en utilisant la modélisation mathématique. Cela pourrait être dû au fait que nous n'avions pas connaissance de l'existence d'une telle transmission avant 2016.

Notre modèle quant à lui prend en compte l'existence d'une transmission directe entre porcs et ce modèle a été calibré avec deux types de données sérologiques de porcs, une transversale et l'autre longitudinale, ce qui est rarement fait. Parmi les travaux de modélisation de l'EJ, nous avons trouvé des travaux qui supposent une transmission de l'EJ de l'Homme aux moustiques, chose qui n'a jamais été démontrée [107,109]. Ces travaux n'ont pas tenu compte de l'épidémiologie de l'EJ telle qu'elle est connue, ainsi leurs résultats pourraient être peu applicables. Dans [107], les auteurs trouvent que pour contrôler la propagation du VEJ, un mécanisme de contrôle efficace devrait être adopté pour freiner une hausse de la population réservoir d'animale infectieuse ainsi que celle de la population de moustiques infectés, des mesures préventives devraient être prises contre les piqûres de moustiques. Dans [109], les auteurs trouvent qu'utiliser seulement la vaccination comme contrôle sans tenir compte des contrôles avec des médicaments ou des insecticides ne peut pas réduire la population infectée de leur système. Ils trouvent également que le contrôle de la population porcine joue un rôle important dans le contrôle de la maladie dans l'ensemble du système considéré.

Toutefois, tenir compte d'une transmission du VEJ entre l'Homme et les moustiques pourrait avoir une influence sur la dynamique de transmission et le contrôle de la maladie. D'une manière générale, ces modèles ne nous permettaient pas de répondre aux questions que nous nous sommes posées dans cette thèse. Par conséquent, nous avons développé un modèle générique, modèle qui prend en compte les principaux hôtes et vecteurs de l'EJ ainsi que les différents processus de transmissions, la transmission directe entre porcs et vectorielle.

La modélisation mathématique en épidémiologie utilise des modèles basés sur des équations différentielles ordinaires, équations aux dérivées partielles, intégrales ou fonctionnelles. Malgré leur simplicité, les modèles compartimentaux jouent un rôle crucial en épidémiologie. Ce type de modèles permet de diviser l'ensemble de la population impliquée dans la transmission en compartiments décrivant les états des individus (individus sensibles, infectés, rétablis), il est aussi possible d'inclure d'autres formes de classes impliquées dans la transmission ou le contrôle de la maladie. Leur étude permet de mieux comprendre les comportements de base et mieux contrôler les systèmes épidémiologiques. Ces modèles sont à la base de presque tous les autres, même les plus complexes. Par exemple, le modèle *SIR* est un classique en épidémiologie mathématique, Kermack et McKendrick se sont inspirés des idées de Ronald Ross pour construire un modèle *SIR* et établir le célèbre théorème de seuil appelé nombre de reproduction de base et noté R_0 , l'un des principaux résultats en modélisation mathématique en épidémiologie [121]. Ainsi, avec des modèles déterministes simples, il est possible de déterminer un seuil qui permet de caractériser si on peut avoir l'extinction ou l'invasion d'une maladie dans une population donnée. Petit rappel, bien que le concept du seuil soit l'œuvre de Ronald Ross c'est Kermack et McKendrick qui sont souvent cités pour l'introduction explicite de la notion du seuil. Dans [132], Herbert W. Hethcote a fait une revue de la littérature des modèles épidémiologiques. Etant donné que nous voulons décrire, c'est-à-dire analyser la dynamique de propagation et contrôler le VEJ, nous avons choisi dans cette thèse d'utiliser des modèles mathématiques à compartiments déterministes.

Beaucoup de progrès ont été réalisés dans le développement et l'utilisation de modèles mathématiques pour aider à la conception de programmes de vaccination pour le contrôle des infections virales et bactériennes. Ces recherches ont permis de faire des prédictions concernant, par exemple, le niveau de couverture vaccinale nécessaire pour éradiquer des infections telles que la rougeole, la coqueluche et la rubéole dans les pays développés et les mérites relatifs des différentes politiques de vaccination pour le contrôle des infections telles que la rubéole [133]. Dans [133,134], les auteurs ont développé des modèles mathématiques pour étudier les implications de l'hétérogénéité au

contact de l'infection dans une communauté, sur la conception de programmes de vaccination de masse pour le contrôle des infections virales et bactériennes infantiles dans les pays développés. Dans [135], un modèle mathématique de la dynamique de transmission du virus de la rougeole a été développé pour comparer les impacts de différents programmes de vaccination de masse sur la morbidité et la mortalité résultant d'une infection par le virus de la rougeole. Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour comprendre, décrire et contrôler la dynamique de transmission du choléra, une maladie diarrhéique aiguë due à la bactérie *Vibrio cholérique* « *Vibrio cholerae* » [136–138].

Nous avons développé un modèle mathématique générique, déterministe qui décrit la dynamique de transmission du VEJ au Cambodge. Nous avons développé ce modèle avec pour objectif d'obtenir un modèle générique, un outil pour tester différentes stratégies de lutte selon les situations épidémiologiques. Ce modèle générique tient compte des principaux hôtes (porcs, oiseaux et Homme) et vecteurs (*Culex quinquefasciatus*, *Culex ruraux*) du VEJ. Il pourra être adapté à plusieurs situations épidémiologiques au Cambodge pour tester différentes stratégies de contrôles. Nous avons fait une étude mathématique de ce modèle, nous avons déterminé une formule explicite du nombre de reproduction de base R_0 et celles des différents nombres de reproduction type T . Nous avons montré pour une situation épidémiologique donnée, à quel hôte ou vecteur nous pouvons nous focaliser pour contrôler la dynamique de propagation du VEJ. Tenir compte de l'ensemble des hôtes et vecteurs dans le modèle générique est nécessaire pour affiner notre compréhension sur la dynamique de transmission et le contrôle de la maladie. Or, en omettant certains hôtes ou vecteurs du virus, on pourrait omettre certains aspects qui pourraient avoir une influence sur la dynamique de transmission du virus, par conséquent sur notre compréhension et sur des mesures de contrôle de la maladie.

1.2. Transmission directe entre porcs en milieu naturel

L'EJ a toujours été considérée transmise par les moustiques, mais en 2016 il a été démontré pour la première fois par des chercheurs Suisses de l'existence d'une transmission directe entre porcs en laboratoire [40]. Toutefois, le fait d'avoir une transmission entre porcs dans un laboratoire ne garantit pas que cette voie de transmission puisse se produire en milieu naturel. L'environnement du laboratoire est complètement différent de celui des fermes en milieu naturel et il est difficile de reproduire les phénomènes qui se passent en milieu naturel dans les laboratoires. Les porcs utilisés pour les expériences en laboratoire n'ont jamais été exposés au virus, ce qui fait que ceux-ci soient beaucoup plus réceptifs au virus lors des expériences. Nous nous sommes demandé, est ce que le fait d'avoir une transmission entre porcs en laboratoire conduit forcément à une transmission directe entre porcs en milieu naturel, dans les fermes. Il est très difficile voire impossible de conduire des expériences en milieu naturel pour mettre en évidence une transmission entre porcs, sans les moustiques; d'où le choix de faire appel à la modélisation mathématique. Dans [139], les auteurs utilisent un modèle mathématique pour estimer le nombre de reproduction R_0 du virus de la Dengue une maladie vectorielle. Dans [140–142], les auteurs utilisent un modèle mathématique avec transmission vectorielle et sexuelle pour estimer R_0 du virus Zika. Ils supposent une transmission vectorielle et sexuelle, ensuite ils évaluent l'importance relative de la transmission sexuelle sur R_0 . Ils trouvent que la transmission sexuelle augmente le risque d'infection et la taille de l'épidémie, mais seule elle pourrait ne pas déclencher ou soutenir une épidémie. Dans [143], les auteurs déterminent une expression du R_0 du virus de West-Nile en supposant une transmission vectorielle d'une part et une transmission directe

entre oiseaux d'autres part pour évaluer l'importance relative de ces voies pour le maintien du virus. Ils trouvent que la transmission entre oiseaux ne semblerait pas suffisante pour le maintien du virus.

La modélisation mathématique demeure un important outil pour mieux comprendre la dynamique de transmission, elle nous permet également de faire des prévisions quantitatives et d'identifier des stratégies de contrôles des maladies infectieuses. Toutefois, la modélisation mathématique peut nous aider en nous fournissant des idées de réponses à des questionnements. Par exemple la modélisation mathématique du Paludisme a commencé depuis 1911 avec le modèle de Ronald Ross, modèle qui a permis de comprendre la dynamique de transmission du Paludisme, ce modèle a également aider à la prise de décision dans les stratégies de lutte [120]. Par la suite ce modèle a été adapté pour répondre à d'autres questions. Nous avons entre autres la maladie de Newcastle, une maladie économiquement importante des volailles pour lesquelles la vaccination est utilisée à titre préventif dans de nombreux pays où la modélisation mathématique est utilisée pour comprendre la dynamique de transmission et contrôler la maladie [144]. Pour comprendre comment l'hétérogénéité spatiale du processus dynamique des moustiques impact l'épidémiologie des infections transmises par les moustiques, dans [145] les auteurs ont développé un ensemble de modèles déterministes simples qui incorpore progressivement cette hétérogénéité. Les résultats montrent un lien entre la distribution humaine et les habitats larvaires, près des sites de reproduction où des moustiques adultes émergent et aux abords des zones où les humains sont rassemblés. Ils montrent également que la proportion de moustiques infectieux reflète la structure par âge des populations de moustiques, cette proportion atteint son apogée lorsque de vieux moustiques sont trouvés, loin des habitats de reproduction des moustiques, et lorsque la densité de la population de moustiques diminue. Ces différents résultats permettent de faire des améliorations dans la prévention de la transmission de la maladie. De la même manière, la compréhension de la dynamique de transmission et le contrôle du VEJ pourrait se faire par la dynamique du modèle qui le représente. Ainsi, comme pour ces maladies nous avons utilisé la modélisation mathématique pour déterminer l'importance d'une transmission directe entre porcs en milieu naturel. Nos résultats ont montré que l'hypothèse de l'existence d'une transmission directe entre porcs ne peut être exclue dans le contexte Cambodgien. Cependant, la transmission directe entre porcs ne peut pas à elle seule soutenir une épidémie.

1.3. Combinaisons de contrôle à travers les porcs

L'Homme est un hôte accidentel dans le cycle de transmission du VEJ, ainsi éradiquer ou contrôler l'EJ à travers celui-ci est peu probable. Par conséquent le contrôle de l'EJ à travers l'Homme ne permettrait pas d'interrompre le cycle de transmission du virus d'une part et il serait coûteux de contrôler l'EJ à travers tous ces hôtes et vecteurs. Il était intéressant pour nous de voir comment nous pouvons contrôler l'EJ à travers un hôte ou vecteur spécifique. Ainsi, dans cette partie, nous nous sommes intéressés à comment contrôler la dynamique de propagation de l'EJ chez les porcs, les hôtes amplificateurs ainsi que chez les moustiques, les vecteurs du virus. Contrôler l'EJ à travers ceux-ci pourrait directement diminuer le risque d'infection à l'Homme d'une part et baisser les pertes pour les éleveurs de porcs due aux avortements de truies gestantes, car l'infection par le virus de l'EJ est une maladie reproductive chez les porcs.

Les résultats obtenus dans cette partie ont montré qu'il est possible de réduire l'incidence et les pertes économiques dues aux infections par le VEJ à travers des stratégies de contrôle, par conséquent le risque de transmission à l'Homme. Les résultats ont montré que l'utilisation de la vaccination telle

qu'elle est utilisée en vaccinant seulement les jeunes truies avant leur première gestation permet d'éviter les avortements des truies, ainsi être bénéfique pour les fermiers par contre elle pourrait augmenter le risque d'infection pour l'Homme si le contrôle vectoriel est moyen. Par conséquent, les avantages de la vaccination pourraient être considérablement compromis.

La densité de moustiques a une forte influence sur la dynamique de transmission des maladies à transmission vectorielle, par conséquent la dynamique de transmission du VEJ est fortement influencée par l'abondance des moustiques [115,146]. Au Cambodge, pour protéger les porcs des piqûres de moustiques dans des élevages familiaux les éleveurs utilisent des moustiquaires, tandis que les fermes semi-industrielles sont complètement fermées ou protégées pour empêcher toute introduction de moustiques. Encourager les éleveurs à l'usage des moustiquaires est très important dans la lutte contre la propagation du VEJ. En plus, il faudrait encourager la population à la limitation de la densité de la population de moustiques en détruisant ou réduisant entre autres sur les gîtes de larves propices au développement des moustiques ou tout endroit qui favorise le développement des moustiques. La réduction du contact entre l'Homme et le moustique, la destruction des moustiques adultes et des larves de moustiques ont été mises en œuvre et se sont révélés efficaces pour protéger les êtres humains, par conséquent, une baisse de la transmission des maladies à transmission vectorielle [147]. Ces méthodes de lutte ont permis l'éradication des populations d'*Anophèles gambiae* au Brésil et en Egypte [147]. Selon les estimations, entre 2001 et 2015, les deux principales méthodes de lutte anti-vectorielle, à savoir les moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation d'insecticides ont permis de prévenir 663 millions de cas de Paludisme en Afrique subsaharienne et, on estime que 69% des cas ont été évités grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticide et 21% grâce à la pulvérisation d'insecticides [148]. Des études de modélisation mathématique sur des mesures de contrôles telles que l'utilisation des larvicides ainsi que la technique d'insectes stériles (« Sterile Insect Technique ») pour réduire la population de vecteurs du Paludisme (*Anophèles*) et du Chikungunya, de la Fièvre Jaune ou de la Dengue (*Aedes albopictus*) ont été réalisées [149–151].

Dans les zones tempérées ou subtropicales pour réduire les pertes dues aux infections des truies par le VEJ, les éleveurs utilisent des vaccins porcins. En Corée, au Japon et en Taiwan, ces vaccins sont largement utilisés chez les truies reproductrices avant leur première mise-bas pour prévenir les avortements, les fausses couches et les porcelets momifiés à la naissance, permettre ainsi à avoir plus de porcelets vivants par truie [91,92,152–154].

2. Apport de notre modèle sur l'épidémiologie de l'EJ

Le modèle développé dans cette thèse pourrait être utilisé dans la prise de décisions pour le contrôle de l'EJ, une maladie qui est un problème de santé publique et de perte économique pour les éleveurs de porcs en Asie et le Pacifique. Le travail qui a été fait dans cette thèse contribue à la compréhension de la dynamique de transmission et au contrôle du VEJ. Nous avons utilisés la modélisation en compartiments, celle-ci permet de diviser les principaux hôtes et vecteurs du VEJ en différents classes selon leurs états cliniques. L'avantage de cette modélisation est qu'il est facile de représenter les différents contrôles dont nous voulons évaluer l'impact, ainsi il sera beaucoup plus aisé d'évaluer l'impact des interventions visant un certain état des hôtes et vecteurs donc plus facile à déterminer des indicateurs épidémiologiques tel que le nombre de reproduction de base.

Avant tout déploiement de stratégie de contrôle sur le terrain, il faudrait de préférence identifier les paramètres les plus influents du modèle, et sur lesquels nous pouvons agir au moyen d'un contrôle particulier, ainsi notre modèle peut être utilisé dans ce cadre. Dans les situations avec des efforts de contrôle limité, nous pouvons utiliser notre modèle pour déterminer l'hôte ou le vecteur sur lequel il serait plus intéressant de focaliser notre effort de contrôle. Cette manière de faire nous aide non seulement à déterminer l'hôte à contrôler avec un contrôle ciblé, mais aussi à déterminer des stratégies de contrôles à déployer pour nous aider à atteindre les objectifs de contrôle ou d'élimination de l'EJ. Donc, avec ce modèle nous pouvons proposer une meilleure manière de diriger les interventions ou optimiser l'allocation des ressources rares disponibles, en particulier lorsque les économies des pays ne permettent pas des niveaux de couverture élevés.

Ce travail fournit également un moyen de mesurer les avantages pour les éleveurs de porcs de vacciner les porcs pour éviter des pertes économiques d'une part et diminuer le risque d'infection pour l'Homme.

3. Limites et améliorations possibles de ce travail

Le modèle développé dans cette thèse présente certaines limites, mais il est capable de prendre en compte d'autres extensions qui pourraient améliorer ses performances pour permettre d'autres études supplémentaires. Ces limites sont dues au choix d'un modèle déterministe au lieu d'un modèle stochastique (choix de la modélisation), le nombre de données utilisées pour déterminer l'importance d'une transmission directe entre porcs, le choix d'une population constante de la population de moustiques et le choix de ne pas avoir tenu compte d'autres hôtes, tels que les poulets et les canards.

3.1. Choix du type de modélisation

Une approche par la modélisation nous permet d'étudier un système biologique complexe, c'est un important outil en dynamique de population pour identifier les mécanismes qui provoquent une épidémie et la propagation d'une maladie, de décrire de manière rationnelle ces événements et d'établir des stratégies de contrôle d'une maladie. Le développement d'un modèle dépend généralement des questions que le modélisateur veut traiter et de ses connaissances, ses compétences sur les différentes branches de la mathématique qui permet de faire cette modélisation ainsi que des connaissances sur la biologie, l'épidémiologie de la maladie. Il est difficile d'avoir une bonne maîtrise de ces différents domaines pour un modélisateur. A cela, le modélisateur peut être confronté à un problème de données. Une approche de modélisation mathématique en épidémiologie des maladies infectieuses peut être faite entre les modèles déterministes et stochastiques. D'une manière générale, les modèles déterministes sont ceux dans lesquels il n'y a pas d'élément de hasard. En tant que tels, ils peuvent être considérés comme représentant la tendance moyenne d'un processus uniquement. Les modèles stochastiques, quant à eux, tiennent compte non seulement de la tendance moyenne, mais également de la structure de la variance autour de celle-ci [155,156]. Les modèles stochastiques possèdent un caractère aléatoire inhérent, ils existent des probabilités de transition à chaque étape du passage d'un état à un autre. Un modèle déterministe permet par exemple de décrire la propagation d'une infection tandis qu'un modèle stochastique peut conduire par exemple à déterminer des probabilités qu'une

maladie se produise, elle peut donner également des informations comme temps moyen d'extinction. Ainsi, les approches et les questions traitées sont assez différentes pour les deux types de modélisation. Les modèles épidémiologiques stochastiques sont considérablement plus compliqués à développer que ceux déterministes et ils présentent tous des limites. Etant donné que les modèles déterministes ne tiennent pas compte du rôle du hasard auquel la maladie est soumise, à partir de la méthode numérique un ensemble de conditions initiales conduira exactement à une même solution dans un modèle déterministe, par conséquent aucune information ne sera disponible sur la fiabilité ou la confiance dans les résultats. Avec une analyse de sensibilité, il sera possible de déterminer quels sont les paramètres d'entrée du modèle qui contribuent le plus à une quantité d'intérêt donnée en sortie du modèle, quelles sont celles qui n'ont pas d'influence et quelles sont celles qui interagissent au sein du modèle. Les modèles stochastiques quant à eux prennent en compte le rôle du hasard auquel la maladie est soumise, mais il est plus difficile d'obtenir des résultats analytiques pour ces modèles. De plus, ces modèles sont longs à simuler pour obtenir des résultats quantitatifs. Les modèles déterministes sont rapides à simuler, relativement faciles à paramétrer et il est facile de saisir la moyenne du comportement épidémique de ces modèles, ainsi ils peuvent être considérés comme un outil valable pour les prévisions dans de grandes populations. Les approches stochastiques peuvent être appropriées pour modéliser la propagation d'une maladie dans de petites populations, ainsi qu'au début et à la fin d'une épidémie [115,157]. Parmi les autres propriétés propres aux modèles stochastiques, on peut citer la probabilité d'avoir une épidémie, la distribution de probabilité quasi-stationnaire, la distribution de la taille finale d'une épidémie et la durée espérée d'une épidémie, ainsi chacune de ces propriétés dépend de la nature stochastique du processus [158]. Vu l'objectif que nous nous sommes posés dans cette thèse il nous est paru plus intéressant d'utiliser des modèles déterministes.

Toutefois, des modèles stochastiques peuvent être utilisés pour répondre à d'autres questions. Par exemple, une approche de modélisation mathématique stochastique a été utilisée pour représenter le processus de transmission du virus Influenza A au sein d'un troupeau de porcs [115,159]. Dans ce, le choix d'un modèle stochastique se justifie par le fait de tenir compte de l'effet du hasard dans le processus de transmission et déterminer la persistance du virus. Il est important de rappeler qu'au début d'une épidémie, les effets stochastiques sont importants et peuvent conduire à l'extinction de l'épidémie, quand bien même on aurait $R_0 > 1$ [160]. Dans les modèles stochastiques les individus restent soit dans un même état de santé, soit ils évoluent vers un état de santé tout autre, avec une probabilité de transition d'un état à l'autre qui varie dans le temps, ceci pour représenter la variabilité qui pourrait exister dans la dynamique de transmission. En plus, les modèles stochastiques sont mieux adaptés pour représenter la circulation à bas bruit du virus, cela pourrait ainsi favoriser une persistance du virus au sein du troupeau.

Partant d'un état initial et de valeurs de paramètres, pour un modèle déterministe on aura toujours la même valeur de sortie à chaque exécution du modèle tandis qu'avec un modèle stochastique on n'aura pas toujours la même valeur de sortie car le modèle incorpore un certain hasard. Ainsi, le résultat obtenu avec un modèle déterministe est une moyenne des résultats obtenus avec un modèle stochastique. Dans [161], les auteurs développent un modèle stochastique dont l'objectif était d'identifier la taille minimale de troupeau porcine requise pour trois différents types de ferme pour avoir une persistance du virus Influenza A. Pour cela, ils ont estimés différentes valeurs de R_0 et comparé les prédictions de leur modèle à des données de séroprévalence. Ils trouvent une taille minimale d'environ 3000 porcs au-dessus duquel la grippe était susceptible de persister. Dans [162], les auteurs présentent une nouvelle approche statistique pour évaluer l'impact de la fermeture des écoles sur les

épidémies de grippe à partir de l'analyse conjointe des données de surveillance des maladies et des informations sur le calendrier des vacances scolaires en France. Ils modélisent la propagation de la grippe dans une population structurée en ménages et en écoles, et supposent également que la transmission se produit de manière aléatoire entre tous les membres de la population. L'influence de la transmission à l'école a été estimée en comparant la transmission globale pendant le semestre scolaire à la transmission globale pendant les vacances. Ils montrent que les vacances entraînent une réduction de 20 à 29% du taux de transmission de la grippe aux enfants, mais qu'elles n'ont aucun effet détectable sur le contact des adultes. Les vacances empêchent 16-18% des cas de grippe saisonnière (18-21% chez les enfants). Par extrapolation, ils constatent qu'une fermeture prolongée de l'école pendant une pandémie pourrait réduire le nombre cumulé de cas de 13 à 17% (18 à 23% chez les enfants) et les taux d'attaque maximale de 39 à 45% (47 à 52% chez les enfants). L'impact de la fermeture des écoles serait réduit s'il s'avérait difficile de maintenir des taux de contact faibles chez les enfants pendant une période prolongée.

3.2. Prise en compte d'autres hôtes

Nous avons ajusté les deux modèles à deux ensembles de données sérologiques collectées longitudinalement à partir de deux cohortes de 15 porcs suivis pendant deux périodes, d'avril à juillet 2014 et de septembre 2014 à janvier 2015 dans une ferme située dans la périphérie de Phnom-Penh au Cambodge et à un ensemble de données sérologiques transversale recueillies sur 505 porcs provenant dans huit différents provinces susceptible de représenter le profil épidémiologique de l'EJ chez les porcs dans l'ensemble du pays. Une manière pour avoir plus de données sérologiques de porcs serait de suivre plus de cohortes ou de suivre plus longtemps les porcs. Mais il est toutefois difficile de suivre plus longtemps la dynamique d'infection chez les porcs que ce qui a été fait lors du suivi des deux cohortes. On observe une séroconversion des porcelets au bout de six mois, c'est-à-dire aussitôt que les porcelets ont perdu leur anticorps, aux alentours de l'âge de 2 à 3, ils s'infectent aussitôt [13]. Au Cambodge, la plus part des porcs âgés de plus de six mois sont séropositifs pour le VEJ [19]. En plus, il y a un renouvellement permanent des porcs, ainsi les porcs ont une durée de vie très courte. Généralement, au Cambodge les porcs sont élevés jusqu'à l'âge de six à huit mois puis vendus et abattus.

L'abondance relative des hôtes est un facteur dans la capacité d'une maladie à se propager. Les moustiques vecteurs de l'EJ, les *Culex* sont ornithophiles : ils se nourrissent sur les oiseaux domestiques tels que les poulets et les canards, ainsi que d'autres espèces. Les poulets et les canards sont susceptibles de développer une virémie suffisante, et beaucoup présentent des titres élevés de virus capables d'infecter les moustiques [41,44–46]. Ces oiseaux sont par ailleurs fortement attractifs pour les *Culex*, les vecteurs de l'EJ [20]. Nous avons développé le modèle générique en tenant compte des hôtes oiseaux, par la suite nous avons omis ces espèces d'hôtes pour répondre à des questions de transmission directe entre porcs et de contrôle de l'EJ à travers les populations de porcs et de moustiques. D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle de ces hôtes dans le cycle épidémiologique de l'EJ ainsi que pour déterminer ou estimer des paramètres biologiques de ceux-ci. Toutefois, il serait intéressant d'adapter le modèle générique avec les populations de porcs, oiseaux et de vecteurs. Ainsi, l'expansion du modèle à plus d'une espèce hôte pourrait avoir un effet sur la dynamique de transmission du VEJ. La présence d'hôtes moins compétents pourrait avoir une influence sur la dynamique de propagation de la maladie, ils pourraient avoir un rôle d'effet de dilution. Par

contre, la présence d'un grand nombre d'hôtes compétents pourrait faciliter la propagation de la maladie. Une analyse qui consiste à déterminer R_0 , puis la contribution de chaque espèce hôte sur R_0 en déterminant les nombres de reproduction type T pour chaque type d'hôte pourrait être utile pour contrôler l'EJ. Ainsi, nous saurons à quel hôte nous pouvons concentrer nos efforts de contrôle pour les prochains travaux. Pour cela, nous avons besoin de données sur les poulets et canards.

Il serait intéressant de suivre à la fois des cohortes de porcs, de poulets, de canards et d'Homme, au même moment faire des captures de moustiques. Par contre il serait difficile d'avoir des données sur les oiseaux sauvages, par conséquent nous aurons toujours des incertitudes sur les résultats. Ainsi, nous aurons là un système épidémiologique qui pourrait permettre de faire une amélioration du modèle générique. Dans [163], les auteurs examinent différentes situations épidémiques dans lesquelles ils existent plus d'un vecteur et / ou hôte. Ils montrent que dans ces systèmes plus complexes, il n'est pas possible de déduire un seul R_0 mais plutôt un seuil de persistance de l'infection, composé de plusieurs grandeurs étroitement liées à l'expression classique de R_0 . Dans [164], les auteurs développent un modèle de la fièvre catarrhale du mouton ou maladie de la langue bleu « Bluetongue disease en anglais », une infection à transmission vectorielle des ruminants qui peut avoir de graves conséquences économiques en tenant compte de deux principaux hôtes et deux espèces de vecteurs, ensuite ils déterminent une formulation du nombre de reproduction de base R_0 . Ils évaluent les effets d'abondance de vecteurs, de la compétence vectorielle et de la préférence trophique des sur le R_0 . Ils trouvent que le R_0 peut être sous-estimé en supposant qu'il n'existe qu'un seul vecteur transmettant l'infection (quand il y en a en fait deux ou plus) et / ou que les préférences des hôtes vectoriels sont négligées (à moins que l'hôte préféré soit moins compétent ou plus abondant). Dans [165], les auteurs développent un système hôte-vecteur avec une rechute de la population hôte pour étudier la fièvre récurrente transmise par les tiques. Ils trouvent que les rechutes de la population hôte dans un seul système hôte-vecteur compétent est nécessaires pour le maintien d'un état endémique. Ils montrent également que l'ajout d'un second hôte incompétent sans rechute augmente le nombre de rechutes nécessaires au maintien de l'agent pathogène dans le premier système hôte compétent. En plus, ils trouvent que coupler un système avec des hôtes de compétences différentes réduira toujours le R_0 , rendant ainsi plus difficile le système d'atteindre l'état endémique.

3.3. Modèle paramétré avec une variation saisonnière de la population de moustiques

Il est bien connu que les fluctuations périodiques sont courantes dans la dynamique de la transmission d'une maladie, en particulier pour les maladies à transmission vectorielle [115,156,158]. En effet, les facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité ont une influence sur la biologie des vecteurs sous différentes formes, comme les changements dans la reproduction, la taille de la population et les repas sanguin [166]. Même si les processus épidémiologiques modélisés dans cette thèse à savoir la transmission vectorielle et directe sont identiques, l'échelle à laquelle ils se produisent au niveau local ou national et les facteurs qui peuvent avoir une influence sur l'abondance de la population de moustiques, tel que l'environnement pourrait être différents. Le climat est assez uniforme dans tout le Cambodge, avec un climat tropical de mousson, chaud toute l'année, et avec une saison des pluies de mai à mi-novembre et une saison sèche de mi-novembre à avril. Cela conduit probablement à une fluctuation saisonnière de la dynamique de la population de moustiques. En plus, l'agriculture et l'élevage sont des activités fondamentales au Cambodge, et les *Culex* préfèrent se

reproduire dans les rizières et ils sont attirés par les animaux. Par conséquent, nous pourrions avoir une abondance élevée de moustiques dans les zones à forte densité de rizières et d'élevages de porcs. Néanmoins, des travaux de captures de moustiques ont montré qu'il y a une présence permanente de moustiques au Cambodge avec un pic apparent de l'abondance des moustiques en mai, juillet et décembre [13]. Cependant, ce travail de capture de moustique était limité dans le temps et dans l'espace et pourrait ne pas représenter la dynamique de la population de moustiques au Cambodge. Par conséquent, le choix d'une dynamique constante de la population moustique dans notre modèle pour évaluer l'importance de la transmission directe entre porcs pourrait avoir une influence sur nos résultats. Donc, nous pourrions imaginer que la transmission directe puisse avoir une forte importance pendant des périodes à faible densité de moustiques.

Pour notre étude, nous n'avons aucune donnée sur la dynamique de la population des moustiques qui pouvait nous permettre de tenir compte de la fluctuation saisonnière de la population de moustiques dans notre modèle. Pour évaluer l'effet de l'augmentation de la densité de moustique sur l'importance de la transmission directe, nous avons quantifié la part de la transmission directe avec différentes valeurs de densité de moustiques. Ceci a montré que l'augmentation de l'abondance des moustiques réduit la part de la transmission directe entre porcs qui est déjà faible dans notre étude, sans pour autant qu'elle ne soit nulle. Ainsi, lorsqu'on considère que les fluctuations de l'abondance des moustiques sont une succession de maximum et de minimum, ignorer la dynamique de la population de moustiques ne devrait pas affecter négativement les principaux résultats de cette étude.

Toutefois, il serait intéressant d'adapter le modèle générique avec une dynamique saisonnière de la population de moustique, ceci permettrait de modéliser un phénomène de saisonnalité. Pour cela il serait nécessaire d'avoir des données sur les différents stades de la population de moustiques (œuf, larves, nymphe, adulte) au Cambodge et des données sur les facteurs de l'environnement par exemples la température et l'humidité. Ce modèle permettra de tester d'autres contrôles vectoriels entre autre la limitation de la densité de la population de moustique qui peut être obtenue en agissant directement sur les larves (actions sur les gîtes larvaires). Par ailleurs, il est possible d'adapter le modèle générique avec une fonctions sinusoïde pour avoir une modèle période, chose que nous avons fait dans la partie III de cette thèse pour évaluer l'influence de la saisonnalité sur la dynamique de transmission et le contrôle de l'EJ chez les porcs. Il serait intéressant d'avoir un modèle qui tient compte de l'ensemble du cycle de vie des moustiques.

Dans [167], les auteurs ont développé un système dynamique non autonome dans lequel la variation saisonnière d'une population de moustiques vecteurs a été modélisée pour étudier la transmission verticale et la survie des femelles infectées pendant l'hiver et, expliquer le retard observé dans les épidémies de dengue entre le pic de densité de moustiques et la hausse initiale dans les cas de dengue. Les auteurs ont déterminé une formule explicite du R_0 en utilisant la linéarisation autour du point d'équilibre sans maladie. Ils trouvent que l'infection des œufs due à la transmission verticale chez les moustiques facilite la persistance de la dengue pendant l'hiver. Ils trouvent également que le retard observé dans les épidémies de dengue est dû au schéma cyclique de la densité de la population de moustiques et au période d'incubation extrinsèque du moustique. Dans [168], l'auteur développe un modèle pour obtenir une estimation du R_0 d'une maladie à transmission vectorielle dont la population de vecteurs subit de petites fluctuations saisonnières. Pour cela, l'auteur a déterminé une formule approchée du R_0 dans un environnement périodique en utilisant une fonction sinusoïde. Dans [169], les auteurs ont construit un modèle pour étudier l'influence des variations saisonnières de la population de moustiques sur la transmission du virus de West Nile.

Estimer avec précision une densité de la population de moustiques au niveau d'une zone géographique ou d'un site demande beaucoup de moyen et elle reste une chose très fastidieuse avec beaucoup d'incertitude. Pour ce faire, des outils statistiques et des méthodes d'échantillonnage spécifiques ont été mis au point, notamment la méthode dite de capture-marquage-recapture (CMR) ou « mark-release-recapture (MRR) » pour estimer l'abondance saisonnière de la taille des populations de moustiques dans une zone géographique [17069–172]. Nous avons également des modèles mathématiques de dynamiques de population de moustiques qui permettent de prédire l'évolution dans le temps et l'espace de la densité de la population de moustiques dans une zone géographique ou site [173–175].

3.4. Perspectives de recherche

Nous avons construit un modèle mathématique générique de l'épidémiologie du VEJ, et nous avons commencé à paramétrer le modèle et identifié des stratégies de contrôle. Ce travail doit être poursuivi pour avoir un modèle paramétré avec les principales populations d'hôtes et de vecteurs, et qui pourra dans le futur être utilisé dans son intégralité.

Pour poursuivre ce travail, il serait intéressant de paramétrer le modèle générique avec les principaux hôtes et vecteurs en tenant compte de la compétence et de la préférence trophique vectorielle. L'abondance relative à deux types d'hôtes ou plus pourrait être un facteur dans la capacité de l'EJ à se propager. Le fait d'utiliser un seul type d'hôte réservoir ou amplificateur dans les modèles d'EJ aurait induit à des sous estimations du nombre de reproduction de base R_0 . Elargir le modèle à plusieurs hôtes ou vecteurs permettra de déterminer la contribution de chaque type de hôte ou de vecteur sur R_0 , par conséquent on pourra déterminer l'importance de chaque hôte ou vecteur dans la dynamique de transmission de la maladie. La présence d'hôte moins compétent pourrait baisser R_0 tandis qu'une présence plus importante d'hôte compétent pourrait augmenter R_0 . Avec des ressources souvent limitées, tenir compte de l'ensemble des hôtes et vecteurs permettra de déterminer sur quel hôte ou vecteur il faudrait concentrer nos ressources faibles disponibles pour pouvoir contrôler ou éradiquer l'EJ.

Dans la partie III de cette thèse, nous avons utilisé le meilleur modèle de la partie II qui a été adapté à partir du modèle générique, puis nous avons rajouté à celui-ci la lutte anti-vectorielle qui consiste à réduire la densité de la population de moustiques, le ratio vecteurs par hôtes, la vaccination des jeunes truies avant leur première gestation et la mise en place d'une conduite en bandes des porcs comme contrôle en agissant sur l'intervalle de mise-bas. Nos résultats confirment que la vaccination permet d'éviter les avortements des truies comme attendu. Nous rappelons que les éleveurs vaccinent les jeunes truies pour éviter que celles-ci n'avortent, la vaccination joue parfaitement son rôle. Néanmoins, nos résultats ont montré que vacciner seulement les jeunes truies avant leur première mise-bas pourrait être un facteur de risque pour l'Homme si nous utilisons une lutte anti-vectorielle moyenne. Au lieu de vacciner seulement les jeunes truies, il serait intéressant d'étudier l'effet de vacciner tous les nouveau-nés aux alentours de 2 ou 3 mois, car nous savons que les porcelets perdent leur anticorps maternel pendant cette période. Ainsi, les porcs vont rester immunisés tout au long de leur vie, ceci permettrait de réduire le risque d'infection aux moustiques par conséquent à l'Homme. Dans ce cas, la stratégie de vaccination coûtera plus chers aux éleveurs, néanmoins faire la vaccination de cette manière serait beaucoup plus bénéfique pour l'Homme. Nous pourrions tester d'autres contrôles qui permettent de limiter la densité des moustiques. La limitation de la densité des moustiques peut être obtenue en

agissant sur les larves (actions sur les gîtes larvaires). Nous rappelons que l'élimination des moustiques reste difficile et même si cette mesure était réalisable, elle est très coûteuse. Les porcs étant les hôtes amplificateurs du virus, il est nécessaire d'avoir des fermes protégées, complètement fermées et qui empêcherait tout contact entre moustique et porcs.

Dans le processus de la mise en place des programmes de lutte contre la propagation du VEJ, il est nécessaire d'impliquer les scientifiques, les politiques, les acteurs locaux et les éleveurs. Ainsi, il faudrait faire évoluer le modèle vers un modèle qui intègre une dynamique socio-économique. Ce type de modélisation qui intègre l'épidémiologie de la maladie et des facteurs socio-économiques tels que la culture, les perceptions du risque, les régimes politiques, des moyens économiques extrêmement variés au niveau local, des pratiques locales et religieuses permettront d'améliorer les connaissances sur le système épidémiologique d'une part et c'est un moyen de partage de connaissance entre scientifiques, politique et acteurs locaux d'autre part. Cela pourrait se faire dans le cadre d'une approche One Health « une seule santé », elle consiste en une approche intégrée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et planétaires. Elle vise à améliorer ou à préserver la santé animale, humaine et des écosystèmes [176]. C'est une approche collaborative et interdisciplinaire qui encourage les collaborations, les synergies et l'enrichissement croisé de tous les secteurs et acteurs dont les activités peuvent avoir un impact sur la santé pour mieux affronter les maladies émergentes à risque pandémique [177–179]. Ainsi, les modèles multi-agent offrent une approche de la compréhension de la dynamique de transmission des maladies et ils constituent un outil pour l'évaluation du risque et le test des méthodes de contrôle. Dans [180], les auteurs utilisent un modèle multi-agents pour simuler la propagation de la trypanosomiose humaine africaine ou maladie du sommeil. Ce modèle intègre la dimension spatiale, prenant en compte une série de paramètres souvent négligés tels que le comportement humain (mouvements liés à l'activité), la densité et la mobilité des vecteurs de la maladie et l'influence des hôtes non humains. Dans [181], les auteurs utilisent la modélisation basée sur les modèles de réseaux pour modéliser la diffusion des maladies infectieuses et concevoir des politiques pour baisser l'incidence des maladies. Dans [182], les auteurs utilisent une analyse quantitative combinée à des méthodes économétriques pour explorer les impacts des réformes sur le système de santé en Turquie. Ils analysent les facteurs contextuels qui ont influencé les transformations du système de santé, explorent la conception et la mise en œuvre du programme de transformation de la santé, identifient les facteurs qui ont permis sa réussite et étudient ses effets.

Adapter le modèle générique à l'échelle régionale en reliant des élevages les uns aux autres par les mouvements des hôtes et/ou vecteurs. Pour cela, il faudra subdiviser la région considérée en un nombre fini d'élevage et supposer que la maladie sera transportée d'un élevage à un autre par les mouvements des porcs et/ou vecteurs. De même, on peut supposer le mouvement des oiseaux sauvages d'un pays ou d'un continent à un autre. On pourrait évaluer les risques d'émergence ou de réémergence du VEJ vers d'autre pays ou continent tels que l'Afrique, où un cas de co-infection par le VEJ et de la fièvre jaune chez un patient angolais a été mis en évidence en 2016 [28], et l'Europe où le VEJ a été détecté chez des oiseaux et dans un pool de *Culex pipiens* collectés dans le nord de l'Italie ainsi que la compétence d'*Aedes detritus* d'Angleterre, d'*Aedes japonicus japonicus* d'Allemagne, d'*Aedes albopictus* et de *Culex pipiens* Européen a été démontrée [183–188]. Plusieurs autres études ont étudié la propagation spatiale des maladies infectieuses parmi différentes régions géographiques [189–191].

4. Conclusion

Au cours de cette thèse nous avons développé un modèle mathématique générique de la dynamique de transmission du virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) en prenant en compte les principales populations d'hôtes et de vecteurs du virus. Le VEJ est transmis à l'Homme par des moustiques. L'Homme ne participe pas à la dynamique de propagation du virus. Par conséquent, il est impossible de contrôler ou d'éradiquer le VEJ à travers l'Homme. Comprendre la dynamique de propagation à travers les principaux hôtes réservoirs et amplificateurs ainsi que les moustiques, et évaluer le risque pour l'Homme est crucial. Nous avons développé un modèle générique de l'EJ et nous avons décidé de paramétrer ce modèle par étapes, pour cela nous nous sommes focalisés à l'hôte amplificateur du virus, le porc. Nous avons adapté le modèle générique pour déterminer des paramètres du modèle, puis nous avons évalué l'importance de la transmission directe entre porcs en milieu naturel, dans les fermes. Nous avons utilisé ce dernier pour déterminer des combinaisons de contrôle de l'EJ.

Les résultats obtenus dans cette thèse ont affiné nos connaissances sur la dynamique de propagation du VEJ et la manière dont les mesures de contrôles peuvent affecter cette dynamique. Le modèle générique doit être finalisé, pour cela il doit être confronté à des données de terrain d'oiseaux et d'humains.

Cette thèse constitue un pas supplémentaire vers les techniques et les connaissances requises pour des stratégies plus efficaces dans la gestion des maladies à transmission vectorielle. Les prédictions faites dans cette thèse peuvent être communiquées aux décideurs et aux responsables politiques.

Il faudrait finaliser la paramétrisation du modèle générique, ainsi cela évitera de construire un modèle à chaque fois que l'on veut étudier la dynamique de propagation et le contrôle du VEJ par une approche de modélisation mathématique. Ce modèle générique pourrait servir de base à de futures études visant à explorer les facteurs de risques de propagation du VEJ dans des pays où il y a des hôtes et des vecteurs du virus, ou pour tester l'efficacité d'autres stratégies de contrôles.

Ce modèle générique paramétré avec des données de terrain pourrait permettre de proposer aux décideurs une meilleure manière de diriger des interventions ou optimiser l'allocation des ressources rares disponibles, en particulier lorsque les économies des pays ne permettent pas des niveaux de couverture élevés.

Bibliographie

1. Le Flohic G, Gonzalez JP. When Japanese Encephalitis Virus Invaded Eastern Hemisphere - The History of the Spread of Virus Genotypes. In: Ruzek D, (Ed) *Flavivirus Encephalitis Rijeka*: InTech. 2011;1: 405–426.
2. Solomon T, Ni H, Beasley DWC, Ekkelenkamp M, Cardoso MJ, Barrett ADT. Origin and Evolution of Japanese Encephalitis Virus in Southeast Asia. *J Virol*. 2003;77: 3091–3098. doi:10.1128/JVI.77.5.3091-3098.2003.
3. Misra UK, Kalita J. Overview: Japanese encephalitis. *Prog Neurobiol*. 2010;91: 108–120. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.01.008.
4. Lord JS, Gurley ES, Pulliam JRC. Rethinking Japanese Encephalitis Virus Transmission: A Framework for Implicating Host and Vector Species. Powers AM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0004074. doi:10.1371/journal.pntd.0004074.
5. Mall MP, Kumar A, Malik SV. Sero-positivity of domestic animals against Japanese encephalitis in Bareilly area, U.P. *J Commun Dis*. 1995;27: 242–246.
6. Cleton NB, Bosco-Lauth A, Page MJ, Bowen RA. Age-Related Susceptibility to Japanese Encephalitis Virus in Domestic Ducklings and Chicks. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90: 242–246. doi:10.4269/ajtmh.13-0161.
7. Tarantola A, Goutard F, Newton P, de Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J, et al. Estimating the Burden of Japanese Encephalitis Virus and Other Encephalitides in Countries of the Mekong Region. Gray D, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2533. doi:10.1371/journal.pntd.0002533.
8. Campbell G, Hills S, Fischer M, Jacobson J, Hoke C, Hombach J, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: *Bull World Health Organ*. 2011;89: 766–774. doi:10.2471/BLT.10.085233.
9. Van den Hurk A, Ritchie S, Mackenzie J. Ecology and Geographical Expansion of Japanese Encephalitis Virus. *Annu Rev Entomol*. 2009;54: 17–35. doi:10.1146/annurev.ento.54.110807.090510.
10. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res*. 2010;85: 328–345. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.008.
11. Miyake M. The pathology of Japanese encephalitis: A review. *Bull World Health Organ*. 1964;30: 153.
12. Mackenzie JS, Williams DT, Smith DW. Japanese Encephalitis Virus: The Geographic Distribution, Incidence, and Spread of a Virus with a Propensity to Emerge in New Areas. *Perspectives in Medical Virology*. Elsevier; 2006. pp. 201–268. doi:10.1016/S0168-7069(06)16010-3.
13. Cappelle J, Duong V, Pring L, Kong L, Yakovlev M, Prasetyo D, et al. Intensive Circulation of Japanese Encephalitis Virus in Peri-urban Sentinel Pigs near Phnom Penh, Cambodia. Barrera R, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10: e0005149. doi:10.1371/journal.pntd.0005149.

14. Impoinvil D, Baylis M, Solomon T. Japanese Encephalitis: On the One Health Agenda. In: Mackenzie J, Jeggo M, Daszak P, Richt J, editors. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. pp. 205–247. Available: http://link.springer.com/10.1007/82_2012_243.
15. Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries. Annual Report for Agriculture Forestry and Fisheries 2016-2017 and Direction 2017-2018. Kingdom of Cambodia. 2017.
16. Samkol P, Borin K, Sovann S. Pig systems in Southeast Asia-the case of Cambodia. *Pig Syst Asia Pac Can Res Dev Enhance Benefits Poor*. 2006.
17. Sovann S, San S. Pig production in Cambodia. In: *Priorities for pig research in Southeast Asia and the Pacific to 2010*. <http://www.aciar.gov.au/sites/aciar/files/node/472/wp53.pdf>. ACIAR (Australian Centre for International Agricultural Research), Canberra, Australia. 2002; 22–28.
18. Touch S, Hills S, Sokhal B, Samnang C, Sovann L, Khieu V, et al. Epidemiology and burden of disease from Japanese encephalitis in Cambodia: results from two years of sentinel surveillance: Japanese encephalitis in Cambodia. *Trop Med Int Health*. 2009;14: 1365–1373. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02380.
19. Duong V, Sorn S, Holl D, Rani M, Deubel V, Buchy P. Evidence of Japanese encephalitis virus infections in swine populations in 8 provinces of Cambodia: Implications for national Japanese encephalitis vaccination policy. *Acta Trop*. 2011;120: 146–150. doi:10.1016/j.actatropica.2011.07.008.
20. Rodhain F. Encéphalite japonaise : une maladie virale en pleine évolution. *Bull Société Pathol Exot*. 2010;103: 135–154. doi:10.1007/s13149-010-0060-1.
21. Mackenzie JS, Williams DT. The Zoonotic Flaviviruses of Southern, South-Eastern and Eastern Asia, and Australasia: The Potential for Emergent Viruses. *Zoonoses Public Health*. 2009;56: 338–356. doi:10.1111/j.1863-2378.2008.01208.
22. Mitamura T, Kitaoka M, Mori K, Okuba K. Isolation of the virus of Japanese epidemic encephalitis from mosquitoes caught in nature. *Tokyo Iji Shinshi*. 1938; 62:820–24.
23. Buescher E, Scherer W. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IX. Epidemiologic correlations and conclusions. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1959;8: 719–722.
24. Chastel C, Rageau J. Isolement d'arbovirus au Cambodge a partir de moustiques naturellement infectes. *Med Trop Mars*. 1966;26: 391–400.
25. Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267: 11–48.
26. Vaughn D, Hoke C. The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol Rev*. 1992;14: 197–221.
27. Mackenzie JS, Williams DT, Smith DW. Japanese Encephalitis Virus: The Geographic Distribution, Incidence, and Spread of a Virus with a Propensity to Emerge in New Areas. *Perspectives in Medical Virology*. Elsevier; 2006. pp. 201–268. doi:10.1016/S0168-7069(06)16010-3.

28. Simon-Loriere E, Faye O, Prot M, Casademont I, Fall G, Fernandez-Garcia MD, et al. Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;376: 1483–1485.
29. Yen NT, Duffy MR. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998–2007. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83: 816–819. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0262.
30. Solomon T, Vaughn DW. Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267: 171–194.
31. Kumar R, Mathur A, Singh KB, Sitholey P, Prasad M, Shukla R, et al. Clinical sequelae of Japanese encephalitis in children. *Indian J Med Res*. 1993;97: 9–13.
32. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Thao LTT, Gainsborough M, Nisalak A, et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain*. 2002;125: 1084–1093.
33. Griffiths MJ, Turtle L, Solomon T. Japanese encephalitis virus infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123: 561–576.
34. Halstead SB, Jacobson J. Japanese encephalitis. *Adv Virus Res*. 2003;61: 103–138.
35. Tsai TF. New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: Minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13–15 October 1998. *Vaccine*. 2000;18: 1–25. doi:10.1016/S0264-410X(00)00037-2.
36. Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A, Das SK, Tandon HO, Singh UK. Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis*. 1980;141: 712–715.
37. Mukhopadhyay S, Kuhn R, Rossmann M. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3: 13–22. doi:10.1038/nrmicro1067.
38. Unni SK, Růžek D, Chhatbar C, Mishra R, Johri MK, Singh SK. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. *Microbes Infect*. 2011;13: 312–321. doi:10.1016/j.micinf.2011.01.002.
39. Li M-H, Fu S-H, Chen W-X, Wang H-Y, Guo Y-H, Liu Q-Y, et al. Genotype V Japanese Encephalitis Virus Is Emerging. Singh SK, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5: e1231. doi:10.1371/journal.pntd.0001231.
40. Ricklin M, García-Nicolás O, Brechbühl D, Python S, Zumkehr B, Nougairede A, et al. Vector-free transmission and persistence of Japanese encephalitis virus in pigs. *Nat Commun*. 2016;7: 10832. doi:10.1038/ncomms10832.
41. Buescher E, Scherer W, McClure H, Moyer J, Rosenberg M, Yoshii M, et al. Ecologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan IV. Avian Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1959;8: 678–688.
42. Scherer WF, Buescher EL, McClure HE. Ecologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan: V. Avian Factors. *Am J Trop Med Hyg*. 1959;8: 689–697. doi:10.4269/ajtmh.1959.8.689.
43. Buescher E, Scherer W, Rosenberg M, McClure H. Immunologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan III. Infection and Antibody Responses of Birds. *J Immunol* 83 6. 1959; 605–613.

44. Gresser I, Hardy J, Hu S, Scherer W. Factors influencing transmission of Japanese B encephalitis virus by a colonized strain of *Culex tritaeniorhynchus* Giles, from infected pigs and chicks to susceptible pigs and birds. *Am J Trop Med Hyg.* 1958;7: 365–373.
45. Rosen L. The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Microbiol.* 1986;40: 395–414.
46. Bhattacharya S, Chakraborty SK, Chakraborty S, Ghosh KK, Palit A, Mukherjee KK, et al. Density of *Culex vishnui* and appearance of JE antibody in sentinel chicks and wild birds in relation to Japanese encephalitis cases. *Trop Geogr Med.* 1986;38: 46–50.
47. Scherer W, Moyer J, Izumi T, Gresser I, McCown J. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 1959;8: 698–706.
48. Mitchell CJ, Chen PS, Boreham PFL. Host-feeding patterns and behaviour of 4 *Culex* species in an endemic area of Japanese encephalitis. *Bull World Health Organ.* 1973;49: 293.
49. Mwandawiro C, Tuno N, Suwonkerd W, Tsuda Y, Yanagi T, Takagi M. Host preference of Japanese encephalitis vectors in Chiangmai, Northern Thailand. *Med Entomol Zool.* 1999;50: 323–333. doi:10.7601/mez.50.323.
50. Johnsen DO, Edelman R, Grossman RA, Muangman D, Pomsdhit J, Gould DJ. STUDY OF JAPANESE ENCEPHALITIS VIRUS IN CHIANGMAI VALLEY, THAILAND V. ANIMAL INFECTIONS. *Am J Epidemiol.* 1974;100: 57–68. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112009.
51. Gould DJ, Edelman R, Grossman RA, Nisalak A, Sullivan MF. Study of Japanese encephalitis virus in ChiangMai valley, Thailand IV. Vector studies. *Am J Epidemiol.* 1974;100: 49–56.
52. Liu H, Lu H-J, Liu Z-J, Jing J, Ren J-Q, Liu Y-Y, et al. Japanese Encephalitis Virus in Mosquitoes and Swine in Yunnan Province, China 2009–2010. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2013;13: 41–49. doi:10.1089/vbz.2012.1016.
53. Burns KF. Congenital Japanese B encephalitis infection of swine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950;75: 621–625.
54. Yamada M, Nakamura K, Yoshii M, Kaku Y. Nonsuppurative encephalitis in piglets after experimental inoculation of Japanese encephalitis flavivirus isolated from pigs. *Vet Pathol.* 2004;41: 62–67.
55. Yamada M, Nakamura K, Yoshii M, Kaku Y, Narita M. Brain Lesions Induced by Experimental Intranasal Infection of Japanese Encephalitis Virus in Piglets. *J Comp Pathol.* 2009;141: 156–162. doi:10.1016/j.jcpa.2009.04.006.
56. Habu A, Murakami Y, Ogasa A, Fujisaki Y. [Disorder of spermatogenesis and viral discharge into semen in boars infected with Japanese encephalitis virus (author's transl)]. *Uirusu.* 1977;27: 21–26.
57. Ellis PM, Daniels PW, Banks DJ. Japanese Encephalitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2000;16: 565–578. doi:10.1016/S0749-0739(17)30096-2.

58. Gulati BR, Singha H, Singh BK, Virmani N, Khurana SK, Singh RK. Serosurveillance for Japanese encephalitis virus infection among equines in India. *J Vet Sci.* 2011;12: 341. doi:10.4142/jvs.2011.12.4.341.
59. Solomon T. Control of Japanese encephalitis--within our grasp? *N Engl J Med.* 2006;355: 869–871. doi:10.1056/NEJMp058263.
60. Carey DE, Reuben R, Myers RM. Japanese encephalitis studies in Vellore, South India. V. Experimental infection and transmission. *Indian J Med Res.* 1969;57: 282–289.
61. Rodrigues FM, Vidyasagar J, Singh PB, Ghosh SN, Guttikar SN, Joshi MV, et al. The 1973 epidemic of Japanese encephalitis in West Bengal: a serological survey of domestic animals. *Indian J Med Res.* 1976;64: 973–980.
62. Wang J-L, Pan X-L, Zhang H-L, Fu S-H, Wang H-Y, Tang Q, et al. Japanese Encephalitis Viruses from Bats in Yunnan, China. *Emerg Infect Dis.* 2009;15: 939–942. doi:10.3201/eid1506.081525.
63. van den Hurk AF, Smith CS, Field HE, Smith IL, Northill JA, Taylor CT, et al. Transmission of Japanese encephalitis virus from the black flying fox, *Pteropus alecto*, to *Culex annulirostris* mosquitoes, despite the absence of detectable viremia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81: 457–462.
64. Banerjee K, Ilkal MA, Bhat HR, Sreenivasan MA. Experimental viraemia with Japanese encephalitis virus in certain domestic and peridomestic vertebrates. *Indian J Med Res.* 1979;70: 364–368.
65. Lee H. Multiplication and antibody formation of Japanese encephalitis virus in Snakes. II proliferation of the virus. *The seoul J Med.* 1968;9: 157–161.
66. Lee H, Min B, Lim Y. Isolation and serologic studies of Japanese encephalitis virus from snakes in Korea. *J Korean Am Med Assoc.* 1972;15: 69–74.
67. Shortridge KF, Ng MH, Oya A, Kobayashi M, Munro R, Wong F, et al. Arbovirus infections in reptiles: immunological evidence for a high incidence of Japanese encephalitis virus in the cobra *Naja naja*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1974;68: 454–460.
68. Shortridge KF, Oya A, Kobayashi M, Yip DY. Arbovirus infections in reptiles: studies on the presence of Japanese encephalitis virus antibody in the plasma of the turtle, *Trionyx sinensis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1975;6: 161–169.
69. Leake CJ. Arbovirus-mosquito interactions and vector specificity. *Parasitol Today.* 1992;8: 123–128.
70. Hammon WM, Tigertt WD, Sather G, Schenker H. Isolations of Japanese B encephalitis virus from naturally infected *Culex tritaeniorhynchus* collected in Japan. *Am J Epidemiol.* 1949;50: 51–56. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a119344.
71. Keiser J, Maltese MF, Erlanger TE, Bos R, Tanner M, Singer BH, et al. Effect of irrigated rice agriculture on Japanese encephalitis, including challenges and opportunities for integrated vector management. *Acta Trop.* 2005;95: 40–57. doi:10.1016/j.actatropica.2005.04.012.

72. Shultz GW, Hayes CG. Ecology of mosquitos (Diptera: Culicidae) at a site endemic with Japanese encephalitis on Luzon, Republic of the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24: 157–164.
73. Arunachalam N, Samuel PP, Hiriyan J, Thenmozhi V, Gajanana A. Japanese Encephalitis in Kerala, South India: Can *Mansonia* (Diptera: Culicidae) Play a Supplemental Role in Transmission? *J Med Entomol*. 2004;41: 456–461. doi:10.1603/0022-2585-41.3.456.
74. Samuel PP, Gajanana A, Reuben R, Mani TR, Thenmozhi V. Mosquito Blood Feeding Patterns as a Factor in the Epidemiology of Japanese Encephalitis in Southern India. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46: 654–663. doi:10.4269/ajtmh.1992.46.654.
75. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med*. 2004;10: S98–S109. doi:10.1038/nm1144.
76. Hall-Mendelin S, Jansen CC, Cheah WY, Montgomery BL, Hall RA, Ritchie SA, et al. *Culex annulirostris* (Diptera: Culicidae) host feeding patterns and Japanese encephalitis virus ecology in northern Australia. *J Med Entomol*. 2012;49: 371–377.
77. Macdonald WW, Smith CE, Dawson PS, Ganapathipillai A, Mahadevan S. Arbovirus infections in Sarawak: further observations on mosquitoes. *J Med Entomol*. 1967;4: 146–157.
78. Colless DH. Notes on the culicine mosquitoes of Singapore. VII. Host preferences in relation to the transmission of disease. *Ann Trop Med Parasitol*. 1959;53: 259–267.
79. Zinser M, Ramberg F, Willott E. Scientific Note *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) as a potential West Nile virus vector in Tucson, Arizona: Blood meal analysis indicates feeding on both humans and birds. *J Insect Sci*. 2004;4.
80. Hasegawa M, Tuno N, Yen NT, Nam VS, Takagi M. Influence of the distribution of host species on adult abundance of Japanese Encephalitis vectors—*Culex vishnui* subgroup and *Culex gelidus*—in a rice-cultivating village in Northern Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78: 159–168.
81. Rosen L, Roseboom LE, Gubler DJ, Lien JC, Chaniotis BN. Comparative susceptibility of mosquito species and strains to oral and parenteral infection with dengue and Japanese encephalitis viruses. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34: 603–615.
82. Gao X, Li X, Li M, Fu S, Wang H, Lu Z, et al. Vaccine Strategies for the Control and Prevention of Japanese Encephalitis in Mainland China, 1951–2011. Remais JV, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3015. doi:10.1371/journal.pntd.0003015.
83. Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8: 95–106. doi:10.1517/14712598.8.1.95.
84. Wilder-Smith A, Halstead SB. Japanese encephalitis: update on vaccines and vaccine recommendations. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23: 426–431. doi:10.1097/QCO.0b013e32833c1d01.
85. Halstead SB, Thomas SJ. New Japanese encephalitis vaccines: alternatives to production in mouse brain. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10: 355–364. doi:10.1586/erv.11.7.

86. Hennessy S, Strom BL, Bilker WB, Zhengle L, Chao-Min W, Hui-Lian L, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): a case-control study. *The Lancet*. 1996;347: 1583–1586.
87. Hsu L-C, Chen Y-J, Hsu F-K, Huang J-H, Chang C-M, Chou P, et al. The Incidence of Japanese Encephalitis in Taiwan—A Population-Based Study. Williams M, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3030. doi:10.1371/journal.pntd.0003030.
88. Wu Y-C, Huang Y-S, Chien L-J, Lin T-L, Yueh Y-Y, Tseng W-L, et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61: 78–84.
89. Igarashi A. Epidemiology and control of Japanese encephalitis. *World Health Stat Q Rapp Trimest Stat Sanit Mond*. 1992;45: 299–305.
90. Hsu SM, Yen AMF, Chen THH. The impact of climate on Japanese encephalitis. *Epidemiol Infect*. 2008;136. doi:10.1017/S0950268807009454.
91. Umenai T, Krzysko R, Bektimirov TA, Assaad FA. Japanese encephalitis: current worldwide status. *Bull World Health Organ*. 1985;63: 625.
92. Igarashi A. Control of Japanese encephalitis in Japan: immunization of humans and animals, and vector control. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267: 139–152.
93. Grossman RA, Edelman R, Gould DJ. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmiao Valley, Thailand. VI. Summary and conclusions. *Am J Epidemiol*. 1974;100: 69–76. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112010.
94. Sasaki O, Karoji Y, Kuroda A, Karaki T, Takenokuma K, Maeda O. Protection of pigs against mosquito-borne Japanese encephalitis virus by immunization with a live attenuated vaccine. *Antiviral Res*. 1982;2: 355–360.
95. Hardy JL, Houk EJ, Kramer LD, Reeves WC. Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses. *Annu Rev Entomol*. 1983;28: 229–262. doi:10.1146/annurev.en.28.010183.001305.
96. Dutta P, Sarmah CK, Borah J, Khan SA, Mahanta J, Khan AM. The Effect of Insecticide-Treated Mosquito Nets (ITMNs) on Japanese Encephalitis Virus Seroconversion in Pigs and Humans. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84: 466–472. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0270.
97. van den Hurk AF, Ritchie SA, Johansen CA, Mackenzie JS, Smith GA. Domestic Pigs and Japanese Encephalitis Virus Infection, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2008;14: 1736–1738. doi:10.3201/eid1411.071368.
98. Chheng K, Carter MJ, Emary K, Chanpheaktra N, Moore CE, Stoesser N, et al. A Prospective Study of the Causes of Febrile Illness Requiring Hospitalization in Children in Cambodia. Trotter CL, editor. *PLoS ONE*. 2013;8: e60634. doi:10.1371/journal.pone.0060634.
99. Chhour YM, Ruble G, Hong R, Minn K, Kdan Y, Sok T, et al. Hospital-based diagnosis of hemorrhagic fever, encephalitis, and hepatitis in Cambodian children. *Emerg Infect Dis*. 2002;8: 485.

100. Srey VH, Sadones H, Ong S, Mam M, Yim C, Sor S, et al. Etiology of encephalitis syndrome among hospitalized children and adults in Takeo, Cambodia, 1999-2000. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66: 200–207.
101. Horwood PF, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al. Aetiology of acute meningoencephalitis in Cambodian children, 2010–2013. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6: e35. doi:10.1038/emi.2017.15.
102. Sunnara Y, Touch S. Japanese encephalitis in the kingdom of Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1995;26: 22–23.
103. Diekmann O, Heesterbeek J. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. Chichester: Wiley; 2000.
104. Macdonald G. The analysis of equilibrium in malaria. *Tropical Diseases Bulletin* 1952; 49: 813–29.
105. Ghosh A, Tapaswi P. Dynamics of Japanese encephalitis—A study in mathematical epidemiology. *Math Med Biol*. 1999;16: 1–27.
106. Tapaswi P, Ghosh A, Mukhopadhyay B. Transmission of Japanese encephalitis in a 3-population model. *Ecol Model*. 1995;83: 295–309.
107. Naresh R, Pandey S. Modeling and analysis of the spread of Japanese Encephalitis with environmental effects. *Appl Appl Math*. 2009;4: 155–175.
108. Mukhopadhyay B, Tapaswi P. An SIRS epidemic model of Japanese encephalitis. *Int J Math Math Sci*. 1994;17: 347–355.
109. De A, Maity K, Jana S, Maiti M. Application of various control strategies to Japanese encephalitic: A mathematical study with human, pig and mosquito. *Math Biosci*. 2016;282: 46–60. doi:10.1016/j.mbs.2016.09.015.
110. Panja P, Mondal S, Chattopadhyay J. Stability and bifurcation analysis of Japanese encephalitis model with/without effects of some control parameters. *Comput Appl Math*. 2016; doi:10.1007/s40314-016-0400-2.
111. Mukhopadhyay B, Tapaswi P, Chatterjee A, Mukherjee B. A mathematical model for the occurrences of Japanese Encephalitis. *Math Comput Model*. 1993;17: 99–103.
112. Khan S, Salje H, Hannan A, Islam M, Bhuyan AA, Islam M, et al. Dynamics of Japanese Encephalitis Virus Transmission among Pigs in Northwest Bangladesh and the Potential Impact of Pig Vaccination. *Remais J, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3166. doi:10.1371/journal.pntd.0003166.
113. Zhao S, Lou Y, Chiu APY, He D. Modelling the skip-and-resurgence of Japanese encephalitis epidemics in Hong Kong. *J Theor Biol*. 2018;454: 1–10. doi:10.1016/j.jtbi.2018.05.017.
114. Tian H, Bi P, Cazelles B, Zhou S, Huang S, Yang J, et al. How environmental conditions impact mosquito ecology and Japanese encephalitis: An eco-epidemiological approach. *Environ Int*. 2015;79: 17–24. doi:10.1016/j.envint.2015.03.002.

115. Keeling MJ, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton: Princeton University Press; 2008.
116. Brookmeyer R. Incubation Period of Infectious Diseases. In: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorsch W, Ruggeri F, Teugels JL, editors. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. pp. 1–8.
doi:10.1002/9781118445112.stat05241.pub2.
117. Ahumada J, Lapointe D, Samuel M. Modeling the population dynamics of *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae), along an elevational gradient in Hawaii. *J Med Entomol.* 2004;41: 1157–1170.
118. Becker N, editor. Mosquitoes and their control. 2. ed. Berlin: Springer; 2010.
119. Heesterbeek JAP, Dietz K. The concept of R_0 in epidemic theory. *Stat Neerlandica.* 1996;50: 89–110.
120. Ross R. The prevention of malaria. John Murray; London; 1911.
121. Kermack WO, McKendrick AG. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc R Soc Lond Ser A.* 1927;115: 700. doi:10.1098/rspa.1927.0118.
122. Heffernan JM, Smith RJ, Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. *J R Soc Interface.* 2005;2: 281–293.
123. Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JA. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol.* 1990;28: 365–382.
124. Van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci.* 2002;180: 29–48.
125. Diekmann O, Heesterbeek J, Roberts M. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface.* 2010;7: 873–885.
doi:10.1098/rsif.2009.0386.
126. Hyman JM, Li J. An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations. *Math Biosci.* 2000;167: 65–86.
127. Kamgang JC, Sallet G. Computation of threshold conditions for epidemiological models and global stability of the disease-free equilibrium (DFE). *Math Biosci.* 2008;213: 1–12.
doi:10.1016/j.mbs.2008.02.005.
128. Guo H, Li MY, Shuai Z. Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models. *Can Appl Math Q.* 2006;14: 259–284.
129. Kamgang JC, Tchoumi SY. A model of the dynamic of transmission of malaria, integrating SEIRS, SEIS, SIRS AND SIS organization in the host-population. *J Appl Anal Comput.* 2015;5: 688–703.
130. Hethcote HW, Thieme HR. Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations. *Math Biosci.* 1985;75: 205–227.

131. Roberts MG, Heesterbeek JAP. A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;270: 1359–1364.
132. Hethcote H. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.* 2000;42: 599–653.
133. Anderson RM, May RM. Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes. *Epidemiol Infect.* 1985;94: 365–436.
134. Grenfell BT, Anderson RM. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data. *J Hyg (Lond).* 1985;95: 419–436. doi:10.1017/S0022172400062859.
135. McLean AR, Anderson RM. Measles in developing countries. Part II. The predicted impact of mass vaccination. *Epidemiol Infect.* 1988;100: 419–442.
136. Mari L, Bertuzzo E, Righetto L, Casagrandi R, Gatto M, Rodriguez-Iturbe I, et al. Modelling cholera epidemics: the role of waterways, human mobility and sanitation. *J R Soc Interface.* 2012;9: 376–388. doi:10.1098/rsif.2011.0304.
137. Njagarah JBH, Nyabadza F. Modelling Optimal Control of Cholera in Communities Linked by Migration. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015: 1–12. doi:10.1155/2015/898264.
138. Sun G-Q, Xie J-H, Huang S-H, Jin Z, Li M-T, Liu L. Transmission dynamics of cholera: Mathematical modeling and control strategies. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul.* 2017;45: 235–244. doi:10.1016/j.cnsns.2016.10.007.
139. Chowell G, Diaz-Dueñas P, Miller JC, Alcazar-Velazco A, Hyman JM, Fenimore PW, et al. Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data. *Math Biosci.* 2007;208: 571–589. doi:10.1016/j.mbs.2006.11.011.
140. Gao D, Lou Y, He D, Porco TC, Kuang Y, Chowell G, et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/srep28070.
141. Brauer F, Castillo-Chavez C, Mubayi A, Towers S. Some models for epidemics of vector-transmitted diseases. *Infect Dis Model.* 2016;1: 79–87. doi:10.1016/j.idm.2016.08.001.
142. Towers S, Brauer F, Castillo-Chavez C, Falconar AKI, Mubayi A, Romero-Vivas CME. Estimate of the reproduction number of the 2015 Zika virus outbreak in Barranquilla, Colombia, and estimation of the relative role of sexual transmission. *Epidemics.* 2016;17: 50–55. doi:10.1016/j.epidem.2016.10.003.
143. Hartemink NA, Davis SA, Reiter P, Hubálek Z, Heesterbeek JAP. Importance of Bird-to-Bird Transmission for the Establishment of West Nile Virus. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2007;7: 575–584. doi:10.1089/vbz.2006.0613.
144. van Boven M, Bouma A, Fabri THF, Katsma E, Hartog L, Koch G. Herd immunity to Newcastle disease virus in poultry by vaccination. *Avian Pathol.* 2008;37: 1–5. doi:10.1080/03079450701772391.

145. Smith DL, Dushoff J, McKenzie FE. The Risk of a Mosquito-Borne Infection in a Heterogeneous Environment. Andy P. Dobson, editor. *PLoS Biol.* 2004;2: e368. doi:10.1371/journal.pbio.0020368.
146. Cruzpacheco G, Esteva L, Montano-Hirose J, Vargas C. Modelling the dynamics of West Nile Virus. *Bull Math Biol.* 2005;67: 1157–1172. doi:10.1016/j.bulm.2004.11.008.
147. Weltgesundheitsorganisation, editor. Paludisme: lutte antivectorielle et protection individuelle ; rapport d'un groupe d'étude de l'OMS ; [Genève 12 - 14 mars 2004]. Genève: OMS; 2006.
148. Cibulskis RE, Alonso P, Aponte J, Aregawi M, Barrette A, Bergeron L, et al. Malaria: Global progress 2000 – 2015 and future challenges. *Infect Dis Poverty.* 2016;5. doi:10.1186/s40249-016-0151-8.
149. Dumont Y, Tchuente JM. Mathematical studies on the sterile insect technique for the Chikungunya disease and *Aedes albopictus*. *J Math Biol.* 2012;65: 809–854. doi:10.1007/s00285-011-0477-6.
150. Anguelov R, Dumont Y, Lubuma J. Mathematical modeling of sterile insect technology for control of anopheles mosquito. *Comput Math Appl.* 2012;64: 374–389. doi:10.1016/j.camwa.2012.02.068.
151. Dufourd C, Dumont Y. Impact of environmental factors on mosquito dispersal in the prospect of sterile insect technique control. *Comput Math Appl.* 2013;66: 1695–1715. doi:10.1016/j.camwa.2013.03.024.
152. Nah J-J, Yang D-K, Kim H-H, Song J-Y. The present and future of veterinary vaccines for Japanese encephalitis in Korea. *Clin Exp Vaccine Res.* 2015;4: 130. doi:10.7774/cevr.2015.4.2.130.
153. Hsu S, Chang L, Lin S, Chuang T, Ma C, Inoue Y, et al. The effect of vaccination with a live attenuated strain of Japanese encephalitis virus on stillbirths in swine in Taiwan. *Bull World Health Organ.* 1972;46: 465.
154. Hsu SM, Yen AMF, Chen THH. The impact of climate on Japanese encephalitis. *Epidemiol Infect.* 2008;136. doi:10.1017/S0950268807009454.
155. Choisy M, Guégan J-F, Rohani P. Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. *Encycl Infect Dis Mod Methodol.* 2007; 379–404.
156. Martcheva M. An Introduction to Mathematical Epidemiology [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2015. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4899-7612-3>.
157. Diekmann O, Heesterbeek J. Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation. Chichester: Wiley; 2000.
158. Brauer F, van den Driessche P, Wu J, editors. Mathematical Epidemiology [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. doi:10.1007/978-3-540-78911-6.
159. Britton T. Stochastic epidemic models: A survey. *Math Biosci.* 2010;225: 24–35. doi:10.1016/j.mbs.2010.01.006.

160. Bacaër N. Sur la probabilité d'extinction dans des modèles mathématiques d'épidémies. *C R Biol.* 2017;340: 453–455.
161. Pitzer VE, Aguas R, Riley S, Loeffen WLA, Wood JLN, Grenfell BT. High turnover drives prolonged persistence of influenza in managed pig herds. *J R Soc Interface.* 2016;13: 20160138. doi:10.1098/rsif.2016.0138.
162. Cauchemez S, Valleron A-J, Boëlle P-Y, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature.* 2008;452: 750–754. doi:10.1038/nature06732.
163. Lopez LF, Coutinho FAB, Burattini MN, Massad E. Threshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions. *C R Biol.* 2002;325: 1073–1084. doi:10.1016/S1631-0691(02)01534-2.
164. Turner J, Bowers R, Baylis M. Two-Host, Two-Vector Basic Reproduction Ratio (R_0) for Bluetongue. Gomez-Gardenes J, editor. *PLoS ONE.* 2013;8: e53128. doi:10.1371/journal.pone.0053128.
165. Johnson TL, Landguth EL, Stone EF. Modeling Relapsing Disease Dynamics in a Host-Vector Community. Foley J, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: e0004428. doi:10.1371/journal.pntd.0004428.
166. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environ Health Perspect.* 2001;109: 141.
167. Coutinho FAB, Burattini MN, Lopeza LF, Massada E. Threshold Conditions for a Non-Autonomous Epidemic System Describing the Population Dynamics of Dengue. *Bull Math Biol.* 2006;68: 2263–2282. doi:10.1007/s11538-006-9108-6.
168. Bacaër N. Approximation of the Basic Reproduction Number R_0 for Vector-Borne Diseases with a Periodic Vector Population. *Bull Math Biol.* 2007;69: 1067–1091. doi:10.1007/s11538-006-9166-9.
169. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Seasonality and Outbreaks in West Nile Virus Infection. *Bull Math Biol.* 2009;71: 1378–1393. doi:10.1007/s11538-009-9406.
170. Gouagna LC, Dehecq J-S, Fontenille D, Dumont Y, Boyer S. Seasonal variation in size estimates of *Aedes albopictus* population based on standard mark–release–recapture experiments in an urban area on Reunion Island. *Acta Trop.* 2015;143: 89–96. doi:10.1016/j.actatropica.2014.12.011.
171. Cianci D, Van Den Broek J, Caputo B, Marini F, Torre AD, Heesterbeek H, et al. Estimating Mosquito Population Size From Mark–Release–Recapture Data. *J Med Entomol.* 2013;50: 533–542. doi:10.1603/ME12126.
172. Gillies MT. Studies on the dispersion and survival of *Anopheles gambiae* Giles in East Africa, by means of marking and release experiments. *Bull Entomol Res.* 1961;52: 99. doi:10.1017/S0007485300055309.
173. Cailly P, Tran A, Balenghien T, L'Ambert G, Toty C, Ezanno P. A climate-driven abundance model to assess mosquito control strategies. *Ecol Model.* 2012;227: 7–17. doi:10.1016/j.ecolmodel.2011.10.027.

174. Lutambi AM, Penny MA, Smith T, Chitnis N. Mathematical modelling of mosquito dispersal in a heterogeneous environment. *Math Biosci.* 2013;241: 198–216. doi:10.1016/j.mbs.2012.11.013.
175. Yu D, Madras N, Zhu H. Temperature-driven population abundance model for *Culex pipiens* and *Culex restuans* (Diptera: Culicidae). *J Theor Biol.* 2018;443: 28–38. doi:10.1016/j.jtbi.2018.01.024.
176. Lerner H, Berg C. The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health? *Infect Ecol Epidemiol.* 2015;5: 25300. doi:10.3402/iee.v5.25300.
177. Gibbs EPJ. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Vet Rec.* 2014;174: 85–91. doi:10.1136/vr.g143.
178. Béné Bi Vroh J, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? *Santé Publique.* 2016;28: 283. doi:10.3917/spub.163.0283.
179. Figuié M, Peyre M-I. Le concept“ Une seule santé”: une réponse à l’incertitude dans la gouvernance internationale des zoonoses émergentes? *Rev D’élevage Médecine Vét Pays Trop.* 2013;66: 41–46.
180. Muller G, Grébaut P, Gouteux J-P. An agent-based model of sleeping sickness: simulation trials of a forest focus in southern Cameroon. *C R Biol.* 2004;327: 1–11. doi:10.1016/j.crv.2003.12.002.
181. Eubank S, Guclu H, Anil Kumar VS, Marathe MV, Srinivasan A, Toroczkai Z, et al. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature.* 2004;429: 180–184. doi:10.1038/nature02541.
182. Atun R, Aydın S, Chakraborty S, Sümer S, Aran M, Gürol I, et al. Universal health coverage in Turkey: enhancement of equity. *The Lancet.* 2013;382: 65–99.
183. de Wispelaere M, Desprès P, Choumet V. European *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* Are Competent Vectors for Japanese Encephalitis Virus. Turell MJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: e0005294. doi:10.1371/journal.pntd.0005294.
184. Ravanini P, Huhtamo E, Ilaria V, Crobu MG, Nicosia AM, Servino L, et al. Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy. *Eurosurveillance.* 2012.
185. Platonov AE, Rossi G, Karan LS, Mironov KO, Busani L, Rezza G. Does the Japanese encephalitis virus (JEV) represent a threat for human health in Europe? Detection of JEV RNA sequences in birds collected in Italy. *Eurosurveillance.* 2012;17: 20241.
186. Huber K, Jansen S, Leggewie M, Badusche M, Schmidt-Chanasit J, Becker N, et al. *Aedes japonicus japonicus* (Diptera: Culicidae) from Germany have vector competence for Japan encephalitis virus but are refractory to infection with West Nile virus. *Parasitol Res.* 2014;113: 3195–3199. doi:10.1007/s00436-014-3983-9.
187. Mackenzie-Impoinvil L, Impoinvil DE, Galbraith SE, Dillon RJ, Ranson H, Johnson N, et al. Evaluation of a temperate climate mosquito, *Ochlerotatus detritus* (= *Aedes detritus*), as a potential vector of Japanese encephalitis virus. *Med Vet Entomol.* 2015;29: 1–9. doi:10.1111/mve.12083.

188. Herve Z. Is Japanese encephalitis emerging in Europe? *Euro Surveill.* 2012;17.
189. Arino J, Davis JR, Hartley D, Jordan R, Miller JM, van den Driessche P. A multi-species epidemic model with spatial dynamics. *Math Med Biol J IMA.* 2005;22: 129–142.
doi:10.1093/imammb/dqi003.
190. Arino J, Van den Driessche P. A multi-city epidemic model. *Math Popul Stud.* 2003;10: 175–193.
191. Sattenspiel L, Dietz K. A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions. *Math Biosci.* 1995;128: 71–91.